

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 75 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Kapsuly s bielym nepriehľadným viečkom a bielym nepriehľadným telom veľkosti 2 (približne 18 × 6 mm) naplnené žltkastými peletami. Viečko kapsuly je označené symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim, telo „R75“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Primárna prevencia žilových tromboembolických príhod (VTE) u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívnu celkovú chirurgickú náhradu bedrového kĺbu alebo celkovú chirurgickú náhradu kolena.

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov od chvíle, kedy je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo, do veku menej ako 18 rokov.

Vhodné formy dávkovania podľa veku, pozri časť 4.2.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pradaxa kapsuly sa môžu používať u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 8 rokov a starších, ktorí sú schopní prehltnúť celé kapsuly. Pradaxa obalený granulát sa môže používať u detí vo veku menej ako 12 rokov hneď, ako je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo.

Pri zmene liekových foriem môže byť potrebné upraviť predpísanú dávku. Dávka uvedená v príslušnej tabuľke dávkovania liekovej formy sa má predpísať na základe telesnej hmotnosti a veku dieťaťa.

Primárna prevencia VTE pri ortopedickom chirurgickom výkone

Odporúčané dávky dabigatran-etexilátu a dĺžka liečby na primárnu prevenciu VTE pri ortopedickom chirurgickom výkone sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčania dávky a dĺžka liečby na primárnu prevenciu VTE pri ortopedickom chirurgickom výkone

	Nasadenie liečby v deň chirurgického výkonu 1-4 hodiny po ukončení chirurgického výkonu	Udržiavacia dávka nasadená prvý deň po chirurgickom výkone	Dĺžka podávania udržiavacej dávky
Pacienti po elektívnej chirurgickej náhrade kolena	jedna kapsula 110 mg dabigatran- etexilátu	220 mg dabigatran- etexilátu jedenkrát denne užívaných ako 2 kapsuly 110 mg	10 dní
Pacienti po elektívnej chirurgickej náhrade bedrového kĺbu			28-35 dní
<u>Odporúčané zníženie dávky</u>			
Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) 30-50 ml/min)	jedna kapsula 75 mg dabigatran-etexilátu	150 mg dabigatran- etexilátu jedenkrát denne užívaných ako 2 kapsuly 75 mg	10 dní (náhrada kolenného kĺbu) alebo 28-35 dní (náhrada bedrového kĺbu)
Pacienti, ktorí súbežne užívajú verapamil*, amiodarón, chinidín			
Pacienti vo veku 75 rokov alebo starší			

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

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

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby dabigatran-etexilátom

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

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

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

Vynechaná dávka

Odporúča sa pokračovať so zostávajúcimi dennými dávkami dabigatran-etexilátu v rovnakom čase nasledujúci deň.

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

Vysadenie dabigatran-etexilátu

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

Prechod z liečby

Dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

Pred prechodom z liečby dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 24 hodín od podania poslednej dávky (pozri časť 4.5).

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu dabigatran-etexilátom:

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

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

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

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

Starší pacienti

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

Telesná hmotnosť

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

Pohlavie

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie dabigatran-etexilátu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu primárnej prevencie VTE u pacientov, ktorí podstúpili elektívnu celkovú chirurgickú náhradu bedrového kĺbu alebo celkovú chirurgickú náhradu kolena.

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov

Pri liečbe VTE u pediatrických pacientov sa má liečba začať po minimálne 5 dňoch liečby parenterálnym antikoagulanciom. Pri prevencii rekurentných VTE má liečba pokračovať po predchádzajúcej liečbe.

Kapsuly dabigatran-etexilátu sa majú užívať dvakrát denne, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý deň približne v rovnaký čas. Dávkovací interval má byť podľa možnosti čo najbližšie k 12 hodinám.

Odporúčaná dávka kapsúl dabigatran-etexilátu vychádza z telesnej hmotnosti a veku pacienta, ako je uvedené v tabuľke 2. Dávka sa má v priebehu liečby upravovať podľa telesnej hmotnosti a veku.

Pre kombinácie telesnej hmotnosti a veku, ktoré nie sú uvedené v tabuľke dávkovania, nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie na dávkovanie.

Tabuľka 2: Jednotlivá dávka a celková denná dávka dabigatran-etexilátu v miligramoch (mg) podľa pacientovej telesnej hmotnosti (kg) a veku uvádzaného v rokoch.

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v rokoch		
11 až < 13	8 až < 9	75	150
13 až < 16	8 až < 11	110	220
16 až < 21	8 až < 14	110	220
21 až < 26	8 až < 16	150	300
26 až < 31	8 až < 18	150	300
31 až < 41	8 až < 18	185	370
41 až < 51	8 až < 18	220	440
51 až < 61	8 až < 18	260	520
61 až < 71	8 až < 18	300	600
71 až < 81	8 až < 18	300	600
> 81	10 až < 18	300	600

Jednotlivé dávky vyžadujúce kombinácie viac ako jednej kapsuly:

300 mg: dve 150 mg kapsuly alebo
štyri 75 mg kapsuly
260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg kapsula alebo
jedna 110 mg a dve 75 mg kapsuly
220 mg: dve 110 mg kapsuly
185 mg: jedna 75 mg a jedna 110 mg kapsula
150 mg: jedna 150 mg kapsula alebo
dve 75 mg kapsuly

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby

Pred začatím liečby sa má stanoviť odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) použitím Schwartzovho vzorca (metóda použitá na posúdenie hladiny kreatinínu sa má konzultovať v miestnom laboratóriu).

Liečba dabigatran-etexilátom u pediatrických pacientov s eGFR < 50 ml/min/1,73 m²) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Pacienti s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² majú byť liečení dávkou podľa tabuľky 2.

Počas liečby sa má vyhodnotiť funkcia obličiek pri určitých klinických stavoch, pri ktorých je podozrenie, že môže byť funkcia obličiek znížená alebo zhoršená (ako je hypovolémia, dehydratácia a pri určitých súbežne používaných liekoch).

Dĺžka používania

Dĺžka liečby sa má posúdiť individuálne na základe zhodnotenia prínosu a rizika.

Vynechaná dávka

Zabudnutá dávka dabigatran-etexilátu sa môže stále užiť do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou. Od 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou sa má zabudnutá dávka vynechať. Nikdy sa nesmie užiť dvojnásobná dávka, aby sa nahradili jednotlivé vynechané dávky.

Vysadenie dabigatran-etexilátu

Liečba dabigatran-etexilátom sa nemá vysadiť bez lekárskeho odporúčenia. Pacientov alebo ich opatrovateľov treba poučiť, aby sa v prípade, že sa u pacienta vyskytnú gastrointestinálne príznaky ako je dyspepsia, skontaktovali s ošetrovúcim lekárom (pozri časť 4.8).

Prechod z liečby

Dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:
Pred prechodom z liečby dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 12 hodín od podania poslednej dávky (pozri časť 4.5).

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

Dabigatran-etexilátom na antagonisty vitamínu K (VKA):
Pacienti majú začať liečbu VKA 3 dni pred vysadením liečby dabigatran-etexilátom. Keďže dabigatran-etexilát môže mať vplyv na medzinárodný normalizovaný pomer (*international normalized ratio*, INR), INR bude lepšie odrážať účinok VKA až po minimálne 2 dňoch od ukončenia užívania dabigatran-etexilátu. Dovtedy sa majú hodnoty INR interpretovať s opatrnosťou.

VKA na dabigatran-etexilát:

VKA sa majú vysadiť. Dabigatran-etexilát možno podať hneď, ako je INR < 2,0.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie.

Kapsuly sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla. Kapsuly sa majú prehltnúť v celku a zapiť pohárom vody, aby sa uľahčil prechod do žalúdka.

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) u dospelých pacientov
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u pediatrických pacientov
- Aktívne klinicky významné krvácanie.
- Lézie alebo stavy, ak sa považujú za významný rizikový faktor veľkého krvácania. Toto môže zahŕňať súčasné alebo nedávne gastrointestinálne vrede, prítomnosť zhubných nádorov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo miechy, nedávny chirurgický výkon na mozgu, mieche alebo očiach, nedávna intrakraniálna hemorágia, známe ezofageálne varixy alebo pri podozrení na nich, arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneurizmy alebo závažné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.
- Súbežná liečba akýmkoľvek inými antikoagulanciami napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxaban, apixaban atď.) s výnimkou špecifických situácií. Sú to zmeny antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) v prípade podávania

takých dávok UFH, aké sú potrebné na udržanie priechodnosti centrálného venózneho alebo artériového katétra, alebo v prípade podávania UFH počas katérovej ablácie pri fibrilácii predsieni (pozri časť 4.5).

- Porucha funkcie pečene alebo ochorenie pečene s očakávaným vplyvom na prežitie.
- Súbežná liečba nasledovnými silnými inhibítormi P-gp: systémovo podávaným ketokonazolom, cyklosporínom, itraconazolom, dronedarónom a fixnou kombináciou glekapreviru/pibrentasviru (pozri časť 4.5).
- Pacienti s umelými náhradami srdcových chlopní vyžadujúci antikoagulačnú liečbu (pozri časť 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko hemorágie

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

V prípadoch život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania u dospelých pacientov, keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku dabigatranu, je k dispozícii antidotum idarucizumab. Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou. Pre dospelých pacientov sú ďalšími možnosťami podanie čerstvej plnej krvi alebo čerstvej zmrazenej plazmy, koncentrátu koagulačného faktora (aktivovaného alebo neaktivovaného), koncentrátov rekombinantného faktora VIIa alebo trombocytov (pozri tiež časť 4.9).

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

Rizikové faktory

Tabuľka 3 sumarizuje faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania.

Tabuľka 3: Faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania

	Rizikový faktor
Farmakodynamické a kinetické faktory	Vek $\geq$ 75 rokov
Faktory, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny dabigatranu	<u>Závažné:</u> • Stredne závažná porucha funkcie obličiek u dospelých pacientov (30-50 ml/min CrCl) • Silné inhibítory P-gp (pozri časť 4.3 a 4.5) • Súbežná liečba miernym až stredne silným inhibítorom P-gp (napr. amiodarón, verapamil, chinidín a tikagrelor, pozri časť 4.5) <u>Menej závažné:</u> • Nízka telesná hmotnosť (< 50 kg) u dospelých pacientov
Farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5)	• ASA a iné inhibítory agregácie trombocytov, napr. klopidoogrel • NSAID • SSRI alebo SNRI • Iné lieky, ktoré môžu narušiť hemostázu
Ochorenia / zákroky s osobitnými rizikami krvácania	• Vrodené alebo získané poruchy zrážavosti • Trombocytopénia alebo funkčné poruchy trombocytov • Nedávna biopsia, veľká trauma • Bakteriálna endokarditída • Ezofagitída, gastritída alebo gastroezofageálny reflux

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

Súbežné používanie dabigatran-etexilátu s inhibítormi P-gp sa u pediatrických pacientov neskúmalo, môže to však zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 4.5).

Bezpečnostné opatrenia a liečba hemoragického rizika

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

Posúdenie prínosu a rizika

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

Pre pediatrických pacientov s rizikovými faktormi vrátane pacientov s aktívnou meningitídou, encefalitídou a intrakraniálnym abscesom (pozri časť 5.1) sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje. U týchto pacientov sa má dabigatran-etexilát podať, len ak očakávaný prínos prevyšuje riziko krvácania.

Dôsledné klinické sledovanie

Počas celej liečby sa odporúča dôsledné sledovanie prejavov krvácania alebo anémie, najmä pri kombinácii rizikových faktorov (pozri tabuľku 3 vyššie). Zvýšená opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu s verapamilom, amiodarónom, chinidínom alebo klaritromycínom (inhibítory P-gp), obzvlášť v prípade výskytu krvácania u pacientov so zníženou funkciou obličiek (pozri časť 4.5).

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

Ukončenie liečby dabigatran-etexilátom

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

Ak sa vyskytne závažné krvácanie, liečba sa musí prerušiť, treba zistiť príčinu krvácania a u dospelých pacientov sa môže zvážiť použitie antidota (idarucizumab). Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou.

Použitie inhibítorov protónovej pumpy

Na prevenciu gastrointestinálneho krvácania možno zvážiť podávanie inhibítora protónovej pumpy (*proton-pump inhibitor*, PPI). V prípade pediatrických pacientov sa musia dodržiavať odporúčania lokálnych informácií o lieku pre inhibítory protónovej pumpy.

Laboratórne koagulačné parametre

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

Dilučný trombínový čas (dTT), ekarínový koagulačný čas (ECT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) môžu poskytnúť užitočné informácie, no vzhľadom na variabilitu medzi testami sa výsledky majú interpretovať opatrne (pozri časť 5.1).

U pacientov užívajúcich dabigatran-etexilát je test medzinárodného normalizovaného pomeru (*international normalized ratio*, INR) nespoľahlivý a hlásili sa falošne pozitívne zvýšenia INR. Preto sa testy INR nemajú vykonávať.

Tabuľka 4 znázorňuje hranice testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie u dospelých pacientov, ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania. Príslušné hranice pre pediatrických pacientov nie sú známe (pozri časť 5.1).

Tabuľka 4: Hranice testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie u dospelých pacientov, ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania

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

Použitie fibrinolytických liekov na liečbu náhlejš ischemickej cievnej mozgovej príhody

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

Chirurgický výkon a zákroky

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

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

Akútne chirurgické výkony alebo akútne vyšetrenia

Podávanie dabigatran-etexilátu sa má dočasne prerušiť. Keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku, je pre dospelých pacientov k dispozícii antidotum dabigatranu (idarucizumab). Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu neboli u pediatrických pacientov stanovené. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou.

Zvrátenie účinku liečby dabigatranom vystavuje pacientov trombotickému riziku, ktoré spôsobuje ich základné ochorenie. Liečba dabigatran-etexilátom sa môže opätovne začať 24 hodín od podania idarucizumabu, ak je pacient klinicky stabilný a ak sa dosiahla adekvátne hemostáza.

Subakútny chirurgický výkon/zárok

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

Elektívne chirurgické výkony

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

Tabuľka 5 sumarizuje zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre dospelých pacientov.

Tabuľka 5: Zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre dospelých pacientov

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

Zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre pediatrických pacientov sú zhrnuté v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre pediatrických pacientov

Funkcia obličiek (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Pred elektívnym chirurgickým výkonom ukončíte liečbu dabigatranom
> 80	24 hodín pred
50 – 80	2 dni pred
< 50	Títo pacienti sa neskúmali (pozri časť 4.3).

Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia

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

Riziko spinálnych alebo epidurálnych hematómov sa môže zvýšiť v prípadoch traumatických alebo opakovaných punkcií a predĺženým používaním epidurálnych katétrov. Po odstránení katétra má pred podaním prvej dávky dabigatran-etexilátu uplynúť interval minimálne 2 hodín. Títo pacienti si vyžadujú častejšie sledovanie neurologických prejavov a príznakov spinálnych alebo epidurálnych hematómov.

Pooperačná fáza

Po invazívnom zákroku alebo chirurgickom výkone sa má dabigatran-etexilát opäť začať podávať čo najskôr potom, ako to umožňuje klinický stav a bola dosiahnutá adekvátna hemostáza.

Pacienti s rizikom krvácania alebo pacienti s rizikom nadmernej expozície, najmä pacienti so zníženou funkciou obličiek (pozri aj tabuľku 3) sa majú liečiť s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.1).

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

U týchto pacientov sú dostupné obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu, preto sa majú liečiť s opatrnosťou.

Chirurgický výkon pri fraktúre bedrového kĺbu

U pacientov, ktorí podstupujú chirurgický výkon pri fraktúre bedrového kĺbu, nie sú dostupné údaje o použití dabigatran-etexilátu. Liečba sa preto neodporúča.

Porucha funkcie pečene

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

Interakcia s induktormi P-gp

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanciá (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je dabigatran-etexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojití pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Pacienti s aktívnym nádorom (pediatrické VTE)

Údaje o účinnosti a bezpečnosti u pediatrických pacientov s aktívnym nádorom sú obmedzené.

Pediatrická populácia

U niektorých veľmi špecifických pediatrických pacientov, napr. pacientov s ochorením tenkého čreva, pri ktorom môže byť ovplyvnená absorpcia, sa má zvážiť používanie antikoagulancia podávaného parenterálnou cestou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s transportérmi

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

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

Tabuľka 7: Interakcie s transportérmi

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

	s podaním viacnásobnej dávky verapamilu ($C_{\max}$ zvýšená približne na 1,6-násobok a AUC približne na 1,5-násobok). Pri podaní verapamilu 2 hodiny po podaní dabigatran-etexilátu sa nepozorovali žiadne významné interakcie (zvýšenie $C_{\max}$ približne na 1,1-násobok a AUC približne na 1,2-násobok). Toto sa vysvetľuje ukončenou absorpciou dabigatranu po 2 hodinách.
Amiodarón	Pri súbežnom podaní dabigatran-etexilátu s jednorazovou perorálnou dávkou 600 mg amiodarónu sa rozsah a rýchlosť vstrebávania amiodarónu a jeho aktívneho metabolitu DEA významne nemenili. AUC dabigatranu sa zvýšila približne na 1,6-násobok a $C_{\max}$ na 1,5-násobok. Vzhľadom na dlhý polčas amiodarónu môže existovať možnosť interakcie aj týždne po vysadení amiodarónu (pozri časti 4.2 a 4.4).
Chinidín	Chinidín sa podával ako 200 mg dávka každé dve hodiny až do dosiahnutia celkovej dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát sa podával dvakrát denne v priebehu troch po sebe nasledujúcich dní, na 3. deň buď s chinidínom, alebo bez chinidínu. $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu sa pri súbežnom podávaní chinidínu zvýšila v priemere na 1,53-násobok a $C_{\max,ss}$ na 1,56-násobok (pozri časti 4.2 a 4.4).
Klaritromycín	Po podaní klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) zdravým dobrovoľníkom súbežne s dabigatran-etexilátom sa pozorovalo zvýšenie AUC približne na 1,19-násobok a $C_{\max}$ približne na 1,15-násobok.
Tikagrelor	Ak sa podala jednorazová dávka 75 mg dabigatran-etexilátu súbežne so záťažovou dávkou 180 mg tikagreloru, AUC dabigatranu sa zvýšila na 1,73-násobok a $C_{\max}$ na 1,95-násobok. Po opakovaných dávkach tikagreloru 90 mg dvakrát denne sa zvýšila expozícia dabigatranu na 1,56-násobok pre $C_{\max}$ a na 1,46-násobok pre AUC. Súbežné podávanie záťažovej dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážnom stave) zvýšilo $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu na 1,49-násobok a $C_{\max,ss}$ na 1,65-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu. Ak sa podala záťažová dávka 180 mg tikagreloru 2 hodiny po 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážnom stave), zvýšenie $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu sa znížilo na 1,27-násobok a $C_{\max,ss}$ na 1,23-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu. Začatie liečby užitím záťažovej dávky tikagreloru sa odporúča takto časovo oddeliť. Súbežné podávanie 90 mg tikagreloru dvakrát denne (udržiavacia dávka) so 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravenú $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu na 1,26-násobok a $C_{\max,ss}$ na 1,29-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu.
Posakonazol	Posakonazol takisto do určitej miery inhibuje P-gp, ale nebol klinicky skúmaný. Pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu a posakonazolu je potrebná zvýšená opatrnosť.
<u>Induktory P-gp</u>	
<i>Súbežnému používaniu sa má vyhnúť</i>	
napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepín alebo fenytoín	Predpokladá sa, že súbežné podanie bude mať za následok zníženie koncentrácie dabigatranu. Premedikácia skúšobným induktorom rifampicínom v dávke 600 mg raz denne počas 7 dní znížila celkové maximálne koncentrácie dabigatranu

	o 65,5 % a celkovú expozíciu o 67 %. Indukčný účinok sa znížil, následkom čoho sa expozícia dabigatranu priblížila k referenčnej hodnote na 7. deň po ukončení liečby rifampicínom. Po ďalších 7 dňoch sa nepozorovalo žiadne ďalšie zvýšenie biologickej dostupnosti,
<i><u>Inhibítory proteázy, ako je ritonavir</u></i>	
<i>Súbežné používanie sa neodporúča</i>	
napr. ritonavir a jeho kombinácie s inými proteázovými inhibítormi	Inhibítory proteázy ovplyvňujú P-gp (buď ako inhibítor alebo ako induktor). Neskúmali sa, a preto sa neodporúča liečba týmito liekmi súbežne s dabigatran-etexilátom.
<i><u>Substráty P-gp</u></i>	
Digoxín	V štúdií vykonanej na 24 zdravých osobách pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu s digoxínom sa nepozorovali zmeny digoxínu a žiadne klinicky významné zmeny expozície dabigatranu.

Antikoagulanciá a antiagregačné lieky

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

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

Tabuľka 8: Interakcie s antikoagulanciami a antiagregačnými liekmi

NSAID	NSAID podávané na krátkodobú analgéziu neukázali súvislosť so zvýšeným rizikom krvácania, ak sa podávali v kombinácii s dabigatran-etexilátom. Pri chronickom používaní v klinickom skúšaní fázy III porovnávajúcom dabigatran s warfarínom pri prevencii cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení (RE-LY) NSAID zvýšilo riziko krvácania o približne 50 % pri dabigatran-etexiláte aj warfaríne.
Klopidogrel	U mladých, zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia nevedlo súbežné podávanie dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k ďalšiemu predĺženiu časov kapilárneho krvácania v porovnaní s monoterapiou klopidogrelom. Okrem toho $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulácia meraná ako účinok dabigatranu alebo inhibícia agregácie trombocytov meraná ako účinok klopidogrelu zostali pri porovnaní s kombinovanou liečbou príslušnými monoterapiami v podstate nezmenené. Zátťažová dávka 300 mg alebo 600 mg klopidogrelu zvýšila $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu o približne 30-40 % (pozri časť 4.4).
ASA	Súbežné podávanie ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne môže zvýšiť riziko akéhokoľvek krvácania z 12 % na 18 % po užití 81 mg ASA a na 24 % po 325 mg ASA (pozri časť 4.4).
LMWH	Súbežné použitie LMWH, ako je enoxaparín, s dabigatran-etexilátom sa špeciálne neskúmalo. Po prechode z 3-dňovej liečby 40 mg enoxaparínu s.c. jedenkrát denne sa 24 hodín po poslednej dávke enoxaparínu mierne znížila expozícia dabigatranu oproti expozícii po podaní samotného dabigatran-etexilátu (jednorazová dávka 220 mg). Vyššia aktivita anti-FXa/FIIa sa pozorovala po podaní dabigatran-etexilátu u pacientov predliečených enoxaparínom v porovnaní s tými, ktorí boli liečení samotným dabigatran-etexilátom. Predpokladá sa, že je to v dôsledku pretrvávajúceho účinku liečby enoxaparínom a nepovažuje sa to za klinicky významné. Ďalšie antikoagulačné testy sa v súvislosti s dabigatranom po predliečení enoxaparínom významne nemenili.

Ďalšie interakcie**Tabuľka 9: Ďalšie interakcie**

<u>Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a norepinefrínu (SNRI);</u>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovali riziko krvácania vo všetkých liečebných skupinách klinického skúšania fázy III porovnávajúcom dabigatran s warfarínom na prevenciu cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení (RE-LY).
<u>Látky ovplyvňujúce žalúdočné pH</u>	
Pantoprazol	Pri súbežnom podávaní Pradaxy s pantoprazolom sa pozoroval pokles AUC dabigatranu približne o 30 %. Pantoprazol a iné inhibítory protónovej pumpy (PPI) sa podávali s Pradaxou v klinických skúšaniach a nepreukázalo sa, že by súbežná liečba s PPI znižovala účinok Pradaxy.
Ranitidín	Ranitidín podávaný spolu s dabigatran-etexilátom nemal klinicky významný účinok na rozsah absorpcie dabigatranu.

Interakcie súvisiace s dabigatran-etexilátom a metabolickým profilom dabigatranu

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku sa majú vyhnúť gravidite počas liečby Pradaxou.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití Pradaxy u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

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

Dojčenie

Neexistujú klinické údaje týkajúce sa vplyvu dabigatranu na deti počas dojčenia.

Dojčenie má byť počas liečby Pradaxou ukončené.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje u ľudí.

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dabigatran-etexilát nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Dabigatran-etexilát sa hodnotil v klinických skúšaniach celkovo u približne 64 000 pacientov, z ktorých približne 35 000 pacientov bolo liečených dabigatran-etexilátom.

V aktívne kontrolovaných klinických skúšaniach na prevenciu VTE sa liečilo 6 684 pacientov 150 mg alebo 220 mg dabigatran-etexilátu denne.

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

Hoci v klinických skúšaniach bola frekvencia zriedkavá, môže sa vyskytnúť veľké alebo závažné krvácanie, ktoré bez ohľadu na jeho polohu môže viesť k oslabeniu, ohrozeniu života alebo dokonca

k smrteľným prípadom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 10 sa uvádzajú nežiaduce reakcie klasifikované podľa triedy orgánových systémov (SOC) a podľa nasledujúcej konvencie o frekvencii výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 10: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov / Preferovaný termín	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Pokles hemoglobínu	Časté
Anémia	Menej časté
Pokles hematokritu	Menej časté
Trombocytopénia	Zriedkavé
Neutropénia	Neznáme
Agranulocytóza	Neznáme
Poruchy imunitného systému	
Precitlivenosť na liečivo	Menej časté
Anafylaktická reakcia	Zriedkavé
Angioedém	Zriedkavé
Žihľavka	Zriedkavé
Vyrážka	Zriedkavé
Svrbenie	Zriedkavé
Bronchospazmus	Neznáme
Poruchy nervového systému	
Intrakraniálne krvácanie	Zriedkavé
Poruchy ciev	
Hematóm	Menej časté
Krvácanie z rany	Menej časté
Krvácanie	Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Epistaxa	Menej časté
Hemoptýza	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Gastrointestinálne krvácanie	Menej časté
Rektálne krvácanie	Menej časté
Hemoroidálne krvácanie	Menej časté
Hnačka	Menej časté
Nauzea	Menej časté
Vracanie	Menej časté
Gastrointestinálny vred vrátane ezofageálneho vredu	Zriedkavé
Gastroezofagitída	Zriedkavé
Gastroezofageálna refluxná choroba	Zriedkavé
Bolesť brucha	Zriedkavé
Dyspepsia	Zriedkavé
Dysfágia	Zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Abnormálna funkcia pečene/Abnormálne pečeňové funkčné testy	Časté
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Menej časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Menej časté
Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Menej časté

Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Kožné krvácanie	Menej časté
Alopécia	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Hemartróza	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	
Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematurie	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Krvácanie v mieste vpichu	Zriedkavé
Krvácanie v mieste zavedenia katétra	Zriedkavé
Krvavý výtok	Zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Traumatické krvácanie	Menej časté
Poprocedurálny hematóm	Menej časté
Poprocedurálne krvácanie	Menej časté
Poprocedurálny výtok	Menej časté
Sekrécia z rany	Menej časté
Krvácanie z miesta rezu	Zriedkavé
Pooperačná anémia	Zriedkavé
Chirurgické a liečebné postupy	
Drenáž rany	Zriedkavé
Poprocedurálna drenáž	Zriedkavé

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácané reakcie

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

Pre dabigatran-etexilát boli hlásené známe krvácané komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a akútne renálne zlyhanie spôsobené hypoperfúziou a nefropatiou súvisiacou s antikoagulanciami u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi. Preto sa má pri posudzovaní stavu u každého pacienta dostávajúceho antikoagulačnú liečbu zväziť možnosť krvácania. V prípade nekontrolovateľného krvácania je pre dospelých pacientov k dispozícii antidotum dabigatranu, idarucizumab (pozri časť 4.9).

Tabuľka 11 ukazuje počet (%) pacientov, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia krvácanie počas liečebného obdobia v indikácii primárnej prevencie VTE po chirurgickej náhrade bedrového kĺbu alebo kolena v dvoch pivotných klinických skúšaní v závislosti od dávky.

Tabuľka 11: Počet (%) pacientov, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia krvácanie

	dabigatran-etexilát 150 mg N (%)	dabigatran-etexilát 220 mg N (%)	enoxaparín N (%)
Liečenie	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Veľké krvácanie	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Akémkoľvek krvácanie	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocytóza a neutropénia

Počas používania dabigatran-etexilátu po schválení boli veľmi zriedkavo hlásené agranulocytóza a neutropénia. Pretože v sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené nežiaduce reakcie z populácie neurčitej veľkosti, nie je možné spoľahlivo určiť ich frekvenciu. Frekvencia hlásenia bola odhadovaná na 7 udalostí na 1 milión pacientorokov pre agranulocytózu a 5 udalostí na 1 milión pacientorokov pre neutropéniu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť dabigatran-etexilátu pri liečbe VTE a prevencii rekurentných VTE u pediatrických pacientov sa skúmala v dvoch skúšaniach fázy III (DIVERSITY a 1160.108). Dabigatran-etexilátom sa liečilo celkom 328 pediatrických pacientov. Pacienti dostávali dávky upravené podľa veku a telesnej hmotnosti vo vhodnej liekovej forme dabigatran-etexilátu pre ich vek.

Vo všeobecnosti sa u detí očakáva rovnaký profil bezpečnosti ako u dospelých.

Nežiaduce reakcie sa vyskytli u celkom 26 % pediatrických pacientov liečených dabigatran-etexilátom na VTE a na prevenciu rekurentných VTE.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 12 sa uvádzajú nežiaduce reakcie identifikované zo štúdií liečby VTE a prevencie rekurentných VTE u pediatrických pacientov. Sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov (*System Organ Class*, SOC) a podľa nasledujúcej konvencie o frekvencii výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 12: Nežiaduce reakcie

	Frekvencia
Trieda orgánových systémov / Preferovaný termín.	liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Anémia	Časté
Pokles hemoglobínu	Menej časté
Trombocytopénia	Časté
Pokles hematokritu	Menej časté
Neutropénia	Menej časté
Agranulocytóza	Neznáme
Poruchy imunitného systému	
Precitlivosť na liečivo	Menej časté
Vyrážka	Časté
Svrbenie	Menej časté
Anafylaktická reakcia	Neznáme
Angioedém	Neznáme
Žihľavka	Časté
Bronchospazmus	Neznáme
Poruchy nervového systému	
Intrakraniálne krvácanie	Menej časté
Poruchy ciev	
Hematóm	Časté
Krvácanie	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Epistaxa	Časté
Hemoptýza	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Gastrointestinálne krvácanie	Menej časté
Bolesť brucha	Menej časté
Hnačka	Časté
Dyspepsia	Časté
Nauzea	Časté
Rektálne krvácanie	Menej časté
Hemoroidálne krvácanie	Neznáme
Gastrointestinálny vred vrátane ezofageálneho vredu	Neznáme
Gastroezofagitída	Menej časté
Gastroezofageálna refluxná choroba	Časté
Vracanie	Časté
Dysfágia	Menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Abnormálna funkcia pečene/Abnormálne pečeňové funkčné testy	Neznáme
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Menej časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Menej časté
Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	Časté
Hyperbilirubinémia	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Kožné krvácanie	Menej časté
Alopécia	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Hemartróza	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematúrie	Menej časté

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Krvácanie v mieste vpichu	Neznáme
Krvácanie v mieste zavedenia katétra	Neznáme
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Traumatické krvácanie	Menej časté
Krvácanie z miesta rezu	Neznáme

Krvácavé reakcie

V dvoch skúšaní fázy III v indikácii liečby VTE a prevencie rekurentných VTE u pediatrických pacientov malo celkom 7 pacientov (2,1 %) príhodu veľkého krvácania, 5 pacientov (1,5 %) malo príhodu klinicky relevantného, nie veľkého krvácania a 75 pacientov (22,9 %) malo príhodu malého krvácania. Frekvencia výskytu príhod krvácania bola celkovo vyššia u najstaršej vekovej skupiny (12 až < 18 rokov: 28,6 %) v porovnaní s mladšími vekovými skupinami (narodenie až < 2 roky: 23,3 %; 2 až < 12 rokov: 16,2 %). Veľké alebo závažné krvácanie bez ohľadu na jeho polohu môže viesť k oslabeniu, ohrozeniu života alebo dokonca k smrteľným prípadom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Vyššie ako odporúčané dávky dabigatran-etexilátu vystavujú pacienta zvýšenému riziku krvácania.

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

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

Liečba krvácavých komplikácií

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

V prípadoch, kedy je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku dabigatranu, je pre dospelých pacientov k dispozícii špecifické antidotum (idarucizumab), ktoré antagonizuje farmakodynamický účinok dabigatranu. Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená (pozri časť 4.4).

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Dabigatran-etexilát je malá prekursorová („prodrug“) molekula, ktorá nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu. Po perorálnom podaní sa dabigatran-etexilát rýchlo absorbuje a konvertuje sa v plazme a v pečeni hydrolyzou, ktorá je katalyzovaná esterázou, na dabigatran. Dabigatran je silný, kompetitívny, reverzibilný priamy inhibítor trombínu a je hlavnou aktívnou látkou v plazme. Keďže trombín (serínová proteáza) umožňuje konverziu fibrinogénu na fibrín počas koagulačnej kaskády, jeho inhibícia zabráňuje tvorbe trombu. Dabigatran inhibuje voľný trombín, trombín viazaný na fibrín a trombínom indukovanú agregáciu trombocytov.

Farmakodynamické účinky

In vivo a *ex vivo* štúdie na zvieratách dokázali antitrombotickú účinnosť a antikoagulačnú aktivitu dabigatranu po intravenóznom podaní a dabigatran-etexilátu po perorálnom podaní na rôznych zvieracích modeloch trombózy.

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

Kalibrovaný kvantitatívny test pre dilučný trombínový čas (dTT) poskytuje odhad plazmatickej koncentrácie dabigatranu, ktorý možno porovnať s predpokladanými plazmatickými koncentraciami dabigatranu. Má sa zväžiť dodatočný test koagulácie ako je TT, ECT alebo aPTT, ak je výsledok plazmatickej koncentrácie dabigatranu kalibrovaného dTT testu na hranici alebo pod hranicou kvantifikácie.

ECT môže poskytnúť priame meranie aktivity priamych inhibítorov trombínu.

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

Vo všeobecnosti možno predpokladať, že tieto merania antikoagulačnej aktivity môžu vyjadrovať hladiny dabigatranu a môžu poskytnúť usmernenie na zhodnotenie rizika krvácania, t.j. prekročenie 90. percentilu hladín dabigatranu meraných v čase minimálnej koncentrácie alebo stanovenie koagulácie, ako je aPTT merané v čase minimálnej koncentrácie (pre aPTT prahové hodnoty, pozri časť 4.4, tabuľka 4), ktoré sa považuje za súvisiace so zvýšeným rizikom krvácania.

Primárna prevencia VTE pri ortopedickom chirurgickom výkone

Geometrický priemer vrcholových plazmatických koncentrácií dabigatranu v rovnovážnom stave (po 3 dňoch) meraných asi 2 hodiny po podaní 220 mg dabigatran-etexilátu bol 70,8 ng/ml, s rozsahom 35,2-162 ng/ml (rozsah 25.-75. percentilu). Geometrický priemer najnižšej koncentrácie dabigatranu meranej na konci dávkovacieho intervalu (t.j. 24 hodín po dávke 220 mg dabigatranu) bol v priemere 22,0 ng/ml, s rozsahom 13,0-35,7 ng/ml (rozsah 25.-75. percentilu).

V špecifickej štúdii výlučne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] 30-50 ml/min), ktorí boli liečení dabigatran-etexilátom 150 mg raz denne, boli geometrické priemerné najnižšie koncentrácie dabigatranu merané na konci dávkovacieho intervalu v priemere 47,5 ng/ml v rozsahu od 29,6-72,2 ng/ml (rozsah 25.-75. percentilu).

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Etnický pôvod

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

Klinické skúšania prevencie VTE po veľkom chirurgickom výkone náhrady kĺbu

V 2 veľkých, randomizovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaniach stanovujúcich dávku s paralelným usporiadaním skupín dostávali pacienti, ktorí podstúpili elektívny veľký ortopedický chirurgický výkon (jedno pre chirurgickú náhradu kolena a jedno pre chirurgickú náhradu bedrového kĺbu) 75 mg alebo 110 mg dabigatran-etexilátu v priebehu 1-4 hodín po chirurgickom výkone s následnou dávkou 150 alebo 220 mg jedenkrát denne pri zaistenej hemostáze alebo enoxaparín 40 mg v deň pred chirurgickým výkonom a následne denne.

V klinickom skúšaní RE-MODEL (náhrada kolena) trvala liečba 6-10 dní a v klinickom skúšaní RE-NOVATE (náhrada bedrového kĺbu) 28-35 dní. Celkovo sa liečilo 2 076 pacientov (koleno) a 3 494 pacientov (bedrový kĺb).

Kombinácia celkového VTE (vrátane pľúcnej embólie (PE), proximálnej a distálnej hlbokaj žilovej trombózy (DVT)), či už symptomatickej alebo asymptomatickej, detegovanej rutinnou flebografiou) a celkovej mortality tvorila primárny koncový ukazovateľ oboch štúdií. Kombinácia veľkého VTE (vrátane PE a proximálnej DVT, či už symptomatickej alebo asymptomatickej, detegovanej rutinnou flebografiou) a mortality súvisiacej s VTE tvorila sekundárny koncový ukazovateľ a považuje sa za klinicky relevantnejšiu.

Výsledky oboch štúdií ukázali, že antitrombotický účinok 220 mg a 150 mg dabigatran-etexilátu bol štatisticky porovnateľný s enoxaparínom s ohľadom na celkovú mortalitu a celkovú mortalitu spôsobenú VTE. Bodový odhad incidencie veľkého VTE a mortality súvisiacej s VTE bol pri dávke 150 mg mierne zhoršený v porovnaní s enoxaparínom (tabuľka 13). Lepšie výsledky sa pozorovali pri dávke 220 mg, pri ktorej bol bodový odhad veľkého VTE mierne lepší ako pri enoxaparíne (tabuľka 13).

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

V klinických štúdiách fázy 3 týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti sa nezistili rozdiely medzi mužmi a ženami.

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

Údaje pre koncový ukazovateľ veľkého VTE a mortalitu súvisiacu s VTE boli homogénne z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa účinnosti a sú uvedené v tabuľke 13.

Údaje pre koncový ukazovateľ celkového VTE a všetky príčiny mortality sú uvedené v tabuľke 14.

Údaje pre koncové ukazovatele priznaného veľkého krvácania sú uvedené v tabuľke 15 nižšie.

Tabuľka 13: Analýza veľkého VTE a mortality súvisiacej s VTE počas obdobia liečby v štúdiách s ortopedickými chirurgickými výkonmi RE-MODEL a RE-NOVATE

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

Tabuľka 14: Analýza celkového VTE a všetkých príčin mortality počas liečby v štúdiách s ortopedickými chirurgickými výkonmi RE-NOVATE a RE-MODEL

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

Tabuľka 15: Prípady veľkého krvácania (MBE) podľa liečby v jednotlivých štúdiách RE-MODEL a RE-NOVATE

Klinické skúšanie	dabigatran-etexilát 220 mg	dabigatran-etexilát 150 mg	enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (bedrový kĺb)			
Liečení pacienti N	1 146	1 163	1 154
Počet MBE N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koleno)			
Liečení pacienti N	679	703	694
Počet MBE N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Klinické skúšania prevencie trombembólie u pacientov s umelými náhradami srdcových chlopní

Štúdia fázy II skúmala dabigatran-etexilát a warfarín u celkovo 252 pacientov po nedávnej kardiochirurgickej výmene chlopni mechanickými náhradami (t.j. počas ich aktuálneho pobytu v nemocnici) a u pacientov, ktorí dostali mechanickú náhradu srdcovej chlopne viac ako pred tromi mesiacmi. Bolo zistených viac trombembolických príhod (prevažne cievna mozgová príhoda a symptomatická/asymptomatická trombóza umelej srdcovej chlopne) a viac príhod krvácania s dabigatran-etexilátom než s warfarínom. U pacientov tesne po chirurgickom výkone sa prejavilo veľké krvácanie prevažne ako hemoragická perikardiálna efúzia, a to hlavne u pacientov, ktorí začali užívať dabigatran-etexilát krátko (t.j. na 3. deň) po kardiochirurgickej výmene chlopňových náhrad.

Pediatrická populácia

Klinické skúšania prevencie VTE po veľkom chirurgickom výkone náhrady kĺbu

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Pradaxou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre prevenciu trombembolických príhod v indikácii primárnej prevencie VTE u pacientov, ktorí podstúpili elektívnu celkovú chirurgickú náhradu bedrového kĺbu alebo celkovú chirurgickú náhradu kolena (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov

Štúdia DIVERSITY sa vykonala na preukázanie účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu v porovnaní so štandardnou starostlivosťou pri liečbe VTE u pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 18 rokov. Štúdia bola navrhnutá ako otvorená, randomizovaná štúdia pre preukázanie porovnateľnosti (non-inferiorita) s paralelnými skupinami. Pacienti zaradení do štúdie boli randomizovaní podľa schémy 2:1 buď na liekovú formu dabigatran-etexilátu vhodnú pre ich vek (kapsuly, obalený granulát alebo perorálny roztok) (dávky upravené podľa veku a telesnej hmotnosti) alebo štandardnú starostlivosť pozostávajúcu z heparínov s nízkou molekulárnou hmotnosťou (LMWH) alebo antagonistov vitamínu K (VKA) alebo fondaparinuxu (1 pacient vo veku 12 rokov). Primárnym koncovým ukazovateľom bol kombinovaný koncový ukazovateľ pacientov s kompletným rozpustením trombu, bez rekurentného VTE a bez mortality súvisiacej s VTE. Kritériá nezariadenia do štúdie zahŕňali aktívnu meningitídu, encefalitídu a intrakraniálny absces.

Randomizovaných bolo celkom 267 pacientov. Z týchto pacientov bolo 176 pacientov liečených dabigatran-etexilátom a 90 pacientov štandardnou starostlivosťou (1 randomizovaný pacient sa neliečil). 168 pacientov bolo vo veku od 12 do menej ako 18 rokov, 64 pacientov bolo vo veku od 2 do menej ako 12 rokov a 35 pacientov bolo mladších ako 2 roky.

Z 267 randomizovaných pacientov splnilo kritériá kombinovaného primárneho koncového ukazovateľa (kompletné rozpustenie trombu, bez rekurentného VTE a bez mortality súvisiacej s VTE) 81 pacientov (45,8 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a 38 pacientov (42,2 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou. Zodpovedajúci rozdiel v tejto miere výskytu preukázal porovnateľnosť dabigatran-etexilátu so štandardnou starostlivosťou. Konzistentné výsledky sa vo všeobecnosti pozorovali vo všetkých podskupinách: nevyskytli sa významné rozdiely v účinkoch liečby pre podskupiny rozdelené podľa veku, pohlavia, regiónu a prítomnosti určitých rizikových faktorov. Pre 3 rôzne vekové vrstvy boli podiely pacientov, ktorí splnili primárny koncový ukazovateľ v skupinách s dabigatran-etexilátom a štandardnou starostlivosťou, v uvedenom poradí 13/22 (59,1 %) a 7/13 (53,8 %) pre pacientov od narodenia do < 2 rokov, 21/43 (48,8 %) a 12/21 (57,1 %) pre pacientov vo veku od 2 do < 12 rokov a 47/112 (42,0 %) a 19/56 (33,9 %) pre pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov.

Priznané veľké krvácania sa hlásili u 4 pacientov (2,3 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a u 2 pacientov (2,2 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou. V čase do výskytu prvej príhody veľkého krvácania nebol žiadny štatisticky významný rozdiel. 38 pacientov (21,6 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a 22 pacientov (24,4 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou malo akúkoľvek priznanú príhodu krvácania, pričom väčšina z nich bola kategorizovaná ako malé krvácanie. Kombinovaný koncový ukazovateľ priznanej príhody veľkého krvácania (*Major Bleeding Event*, MBE) alebo klinicky relevantného, nie veľkého (*Clinically Relevant Non-Major*, CRNM)

krvácania (pri liečbe) sa hlásil u 6 pacientov (3,4 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a u 3 pacientov (3,3 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou.

Na vyhodnotenie bezpečnosti dabigatran-etexilátu pri prevencii rekurentného VTE u pediatrických pacientov od narodenia do menej ako 18 rokov sa vykonala otvorená, multicentrická štúdia fázy III s jednoskupinovou, prospektívnou bezpečnostnou kohortou (1160.108). Do štúdie mohli byť zaradení pacienti, ktorí vyžadovali ďalšiu antikoagulačnú liečbu z dôvodu prítomnosti klinických rizikových faktorov po ukončení úvodnej liečby potvrdenej VTE (trvajúcej aspoň 3 mesiace) alebo po ukončení štúdie DIVERSITY. Vhodní pacienti dostávali dávky liekovej formy dabigatran-etexilátu vhodnej pre ich vek (kapsuly, obalený granulát alebo perorálny roztok) upravené podľa veku a telesnej hmotnosti, až kým sa klinický rizikový faktor nevyriešil alebo až po dobu 12 mesiacov. Primárne koncové ukazovatele štúdie zahŕňali rekurenciu VTE, veľké a malé príhody krvácania a mortalitu (celkovú a súvisiacu s trombotickou alebo trombembolickou príhodou) v 6. a 12. mesiaci. Výsledky boli hodnotené nezávislou, zaslepenou hodnotiacou komisiou.

Do štúdie bolo zaradených celkom 214 pacientov, spomedzi ktorých bolo 162 pacientov vo vekovej vrstve 1 (vo veku od 12 do menej ako 18 rokov), 43 pacientov vo vekovej vrstve 2 (vo veku od 2 do menej ako 12 rokov) a 9 pacientov vo vekovej vrstve 3 (od narodenia do veku menej ako 2 roky). Počas obdobia liečby mali 3 pacienti (1,4 %) potvrdenú priznanú rekurentnú VTE do 12 mesiacov po začatí liečby. Potvrdené priznané príhody krvácania počas obdobia liečby sa hlásili u 48 pacientov (22,5 %) do prvých 12 mesiacov. Väčšina príhod krvácania boli malé krvácania. U 3 pacientov (1,4 %) sa potvrdená priznaná veľká príhoda krvácania vyskytla do prvých 12 mesiacov. U 3 pacientov (1,4 %) sa potvrdené priznané CRNM krvácanie hlásilo do prvých 12 mesiacov. Počas liečby nedošlo k žiadnym úmrtiam. Počas obdobia liečby sa u 3 pacientov (1,4 %) vyvinul posttrombotický syndróm (PTS) alebo sa u nich vyskytlo zhoršenie PTS do prvých 12 mesiacov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dabigatran-etexilát sa po perorálnom podaní rýchlo a kompletne konvertuje na dabigatran, čo je aktívna forma v plazme. Hydrolytické štiepenie prekursora dabigatran-etexilátu na aktívny dabigatran katalyzované esterázou je predominantnou metabolickou reakciou. Absolútna biologická dostupnosť dabigatranu po perorálnom podaní Pradaxy bola približne 6,5 %.

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

Absorpcia

Štúdia hodnotiaca pooperačnú absorpciu dabigatran-etexilátu 1-3 hodiny po chirurgickom výkone preukázala relatívne pomalú absorpciu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi, ktorá mala pravidelný profil plazmatických koncentrácií v čase bez vysokých maximálnych hodnôt plazmatických koncentrácií. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahli 6 hodín po podaní v pooperačnom období kvôli spolupôsobiacim faktorom, ako sú anestézia, GI paréza a vplyvy chirurgického výkonu nezávisle od perorálnej liekovej formy. Ďalšia štúdia preukázala, že pomalá a oneskorená absorpcia je obvykle prítomná len v deň chirurgického výkonu. V nasledujúcich dňoch je absorpcia dabigatranu rýchla s maximálnymi plazmatickými koncentraciami dosiahnutými 2 hodiny po podaní lieku.

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

C_{max} a AUC boli úmerné dávke.

Perorálna biologická dostupnosť sa môže zvýšiť o 75 % po podaní jednej dávky a 37 % v rovnovážnom stave v porovnaní s referenčnou liekovou formou kapsuly, keď sa pelety užijú bez hydroxypropylmetylcelulózového (HPMC) obalu kapsuly. Preto sa v klinickej praxi vždy musí dbať na zachovanie celistvosti HPMC kapsuly, aby sa predišlo neúmyselne zvýšenej biologickej dostupnosti dabigatran-etexilátu (pozri časť 4.2).

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

Plazmatické koncentrácie dabigatranu preukázali biexponenciálny pokles s priemerným terminálnym polčasom 11 hodín u zdravých starších jedincov. Po opakovanom podávaní sa pozoroval terminálny polčas asi 12-14 hodín. Polčas bol nezávislý od dávky. Pri poruche funkcie obličiek sa polčas predlžil, ako je uvedené v tabuľke 16.

Osobitné populácie

Obličková nedostatočnosť

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

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

Tabuľka 16: Polčas celkového dabigatranu u zdravých jedincov a jedincov s poruchou funkcie obličiek.

Rýchlosť glomerulárnej filtrácie (CrCl) [ml/min]	Geometrický priemer (gCV %; rozsah) polčas [h]
> 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
> 50 ≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
> 30 ≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Dodatočne sa v prospektívnej, otvorenej, randomizovanej farmakokinetickej štúdii vyhodnocovala expozícia dabigatranu (pri minimálnej a maximálnej koncentrácii) u pacientov s nevalvulárnou fibráciou predsiení (NVAf) so závažnou poruchou funkcie obličiek (definovanou ako klírens kreatinínu [CrCl] 15-30 ml/min), ktorí dostávali 75 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne. Výsledkom tohto režimu bol geometrický priemer minimálnej koncentrácie 155 ng/ml (gCV 76,9 %), meraný tesne pred podaním ďalšej dávky, a geometrický priemer maximálnej koncentrácie 202 ng/ml (gCV 70,6 %), meraný dve hodiny po podaní poslednej dávky.

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

Starší pacienti

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Telesná hmotnosť

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

Pohlavie

V štúdiách primárnej prevencie VTE bola expozícia liečiva asi o 40 % až 50 % vyššia u pacientiek, ale úprava dávky sa neodporúča.

Etnický pôvod

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

Pediatrická populácia

Perorálne podávanie dabigatran-etexilátu podľa dávkovacieho algoritmu definovaného protokolom viedlo k expozícii v rámci rozsahu pozorovaného u dospelých s DVT / PE. Na základe súhrnnej analýzy farmakokinetických údajov zo štúdií DIVERSITY a 1160.108 boli pozorované geometrické priemerné minimálne expozície 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml a 99,1 ng/ml pre 0 až < 2 -ročných, 2 až < 12 -ročných a 12 až < 18 -ročných pacientov s VTE, v uvedenom poradí.

Farmakokinetické interakcie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

V štúdii toxicity vykonanej na mladých potkanoch kmeňa Han Wistar sa mortalita spájala s príhodami krvácania pri podobných expozíciách, pri akých sa krvácanie pozorovalo u dospelých zvierat. U dospelých aj mladých potkanov sa mortalita považovala za súvisiacu s vystupňovanou farmakologickou aktivitou dabigatranu v spojení s pôsobením mechanických síl počas podávania a manipulácie. Údaje zo štúdie toxicity u mladých potkanov nenaznačovali zvýšenú citlivosť na toxicitu, ani žiadnu toxicitu špecifickú pre mladé zvieratá.

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

Dabigatran, aktívna zložka dabigatran-etexilátmesilátu, je v životnom prostredí stabilný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

kyselina vínna
arabská guma
hypromelóza
dimetikón 350
mastenec
hydroxypropylcelulóza

Obal kapsuly

karagénan
chlorid draselný
oxid titaničitý
hypromelóza

Tlačiarenská čerň

šelak
čierny oxid železitý
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blister a fľaška

3 roky

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaška

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Perforované, hliníkové, jednodávkové blistre obsahujúce 10 × 1 tvrdú kapsulu. Každá škatuľka obsahuje 10, 30 alebo 60 tvrdých kapsúl.

Perforované, hliníkové, jednodávkové, biele blistre obsahujúce 10 × 1 tvrdú kapsulu. Každá škatuľka obsahuje 60 tvrdých kapsúl.

Polypropylénová fľaška so skrutkovacím viečkom obsahuje 60 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri vyberaní kapsúl Pradaxy z blistra treba dodržiavať nasledovné pokyny:

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

Pri vyberaní tvrdej kapsuly z fľašky treba dodržiavať nasledovné pokyny:

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004
EU/1/08/442/017

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. marca 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 110 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Kapsuly s bledomodrým nepriehľadným viečkom a bledomodrým nepriehľadným telom veľkosti 1 (približne 19 × 7 mm) naplnené žltkastými peletami. Viečko kapsuly je označené symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim, telo „R110“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

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

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov od chvíle, keď je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo, do veku menej ako 18 rokov.

Vhodné formy dávkovania podľa veku, pozri časť 4.2.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pradaxa kapsuly sa môžu používať u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 8 rokov a starších, ktorí sú schopní prehltnúť celé kapsuly. Pradaxa obalený granulát sa môže používať u detí vo veku menej ako 12 rokov hneď, ako je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo.

Pri zmene liekových foriem môže byť potrebné upraviť predpísanú dávku. Dávka uvedená v príslušnej tabuľke dávkovania liekovej formy sa má predpísať na základe telesnej hmotnosti a veku dieťaťa.

Primárna prevencia VTE pri ortopedickom chirurgickom výkone

Odporúčané dávky dabigatran-etexilátu a dĺžka liečby na primárnu prevenciu VTE pri ortopedickom chirurgickom výkone sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčania dávky a dĺžka liečby na primárnu prevenciu VTE pri ortopedickom chirurgickom výkone

	Nasadenie liečby v deň chirurgického výkonu 1-4 hodiny po ukončení chirurgického výkonu	Udržiavacia dávka nasadená prvý deň po chirurgickom výkone	Dĺžka podávania udržiavacej dávky
Pacienti po elektívnej chirurgickej náhrade kolena	jedna kapsula 110 mg dabigatran- etexilátu	220 mg dabigatran- etexilátu jedenkrát denne užívaných ako 2 kapsuly 110 mg	10 dní
Pacienti po elektívnej chirurgickej náhrade bedrového kĺbu			28-35 dní
<u>Odporúčané zníženie dávky</u>			
Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) 30-50 ml/min)	jedna kapsula 75 mg dabigatran-etexilátu	150 mg dabigatran- etexilátu jedenkrát denne užívaných ako 2 kapsuly 75 mg	10 dní (náhrada kolenného kĺbu) alebo 28-35 dní (náhrada bedrového kĺbu)
Pacienti, ktorí súbežne užívajú verapamil*, amiodarón, chinidín			
Pacienti vo veku 75 rokov alebo starší			

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

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

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby dabigatran-etexilátom

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

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

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

Vynechaná dávka

Odporúča sa pokračovať so zostávajúcimi dennými dávkami dabigatran-etexilátu v rovnakom čase nasledujúci deň.

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

Vysadenie dabigatran-etexilátu

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

Prechod z liečby

Dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

Pred prechodom z liečby dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 24 hodín od podania poslednej dávky (pozri časť 4.5).

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu dabigatran-etexilátom:

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

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

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

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

Starší pacienti

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

Telesná hmotnosť

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

Pohlavie

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie dabigatran-etexilátu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu primárnej prevencie VTE u pacientov, ktorí podstúpili elektívnu celkovú chirurgickú náhradu bedrového kĺbu alebo celkovú chirurgickú náhradu kolena.

Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (SPAF)
Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE)

Odporúčané dávky dabigatran-etexilátu pri indikáciách SPAF, DVT a PE sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Dávky odporúčané pri SPAF, DVT a PE

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

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

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

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby dabigatran-etexilátom

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

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

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

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

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

Dĺžka používania

Dĺžka používania dabigatran-etexilátu pri indikáciách SPAF, DVT a PE je uvedená v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Dĺžka používania pri SPAF a DVT/PE

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

Vynechaná dávka

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

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

Vysadenie dabigatran-etexilátu

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

Prechod z liečby

Dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

Pred prechodom z liečby dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 12 hodín od podania poslednej dávky (pozri časť 4.5).

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu dabigatran-etexilátom:

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

Dabigatran-etexilátom na antagonisty vitamínu K (VKA):

Začiatok podávania VKA sa má upraviť na základe CrCl nasledovne:

- CrCl ≥ 50 ml/min, VKA sa má začať podávať 3 dni pred prerušením liečby dabigatran-etexilátom,
- CrCl ≥ 30 -< 50 ml/min, VKA sa má začať podávať 2 dni pred prerušením liečby dabigatran-etexilátom.

Keďže dabigatran-etexilát môže mať vplyv na medzinárodný normalizovaný pomer (*international normalized ratio*, INR), INR bude lepšie odrážať účinok VKA až po minimálne 2 dňoch od ukončenia užívania dabigatran-etexilátu. Dovtedy sa majú hodnoty INR interpretovať s opatrnosťou.

VKA na dabigatran-etexilát:

VKA sa majú vysadiť. Dabigatran-etexilát možno podať hneď, ako je INR < 2,0.

Kardioverzia (SPAF)

Počas kardioverzie môžu pacienti ostať liečení dabigatran-etexilátom.

Katétrová ablácia pri fibrilácii predsiení (SPAF)

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o liečbe dabigatran-etexilátom v dávke 110 mg dvakrát denne.

Perkutánná koronárna intervencia (PKI) so stentovaním (SPAF)

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

Osobitné populácie

Starší pacienti

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

Pacienti s rizikom krvácania

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

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

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

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

Telesná hmotnosť

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2), avšak u pacientov s telesnou hmotnosťou $< 50 \text{ kg}$ sa odporúča dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

Pohlavie

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie dabigatran-etexilátu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s NVAF.

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov

Pri liečbe VTE u pediatrických pacientov sa má liečba začať po minimálne 5 dňoch liečby parenterálnym antikoagulanciom. Pri prevencii rekurentných VTE má liečba pokračovať po predchádzajúcej liečbe.

Kapsuly dabigatran-etexilátu sa majú užívať dvakrát denne, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý deň približne v rovnaký čas. Dávkovací interval má byť podľa možnosti čo najbližšie k 12 hodinám.

Odporúčaná dávka kapsúl dabigatran-etexilátu vychádza z telesnej hmotnosti a veku pacienta, ako je uvedené v tabuľke 4. Dávka sa má v priebehu liečby upravovať podľa telesnej hmotnosti a veku.

Pre kombinácie telesnej hmotnosti a veku, ktoré nie sú uvedené v tabuľke dávkovania, nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie na dávkovanie.

Tabuľka 4: Jednotlivá dávka a celková denná dávka dabigatran-etexilátu v miligramoch (mg) podľa pacientovej telesnej hmotnosti (kg) a veku uvádzaného v rokoch

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v rokoch		
11 až < 13	8 až < 9	75	150
13 až < 16	8 až < 11	110	220
16 až < 21	8 až < 14	110	220
21 až < 26	8 až < 16	150	300
26 až < 31	8 až < 18	150	300
31 až < 41	8 až < 18	185	370
41 až < 51	8 až < 18	220	440
51 až < 61	8 až < 18	260	520
61 až < 71	8 až < 18	300	600
71 až < 81	8 až < 18	300	600
> 81	10 až < 18	300	600

Jednotlivé dávky vyžadujúce kombinácie viac ako jednej kapsuly:

300 mg: dve 150 mg kapsuly alebo
štyri 75 mg kapsuly
260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg kapsula alebo
jedna 110 mg a dve 75 mg kapsuly
220 mg: dve 110 mg kapsuly
185 mg: jedna 75 mg a jedna 110 mg kapsula
150 mg: jedna 150 mg kapsula alebo
dve 75 mg kapsuly

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby

Pred začatím liečby sa má stanoviť odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) použitím Schwartzovho vzorca (metóda použitá na posúdenie hladiny kreatinínu sa má konzultovať v miestnom laboratóriu).

Liečba dabigatran-etexilátom u pediatrických pacientov s eGFR < 50 ml/min/1,73 m²) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Pacienti s $\text{eGFR} \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ majú byť liečení dávkou podľa tabuľky 4.

Počas liečby sa má vyhodnotiť funkcia obličiek pri určitých klinických stavoch, pri ktorých je podozrenie, že môže byť funkcia obličiek znížená alebo zhoršená (ako je hypovolémia, dehydratácia a pri určitých súbežne používaných liekoch).

Dĺžka používania

Dĺžka liečby sa má posúdiť individuálne na základe zhodnotenia prínosu a rizika.

Vynechaná dávka

Zabudnutá dávka dabigatran-etexilátu sa môže stále užiť do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou. Od 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou sa má zabudnutá dávka vynechať. Nikdy sa nesmie užiť dvojnásobná dávka, aby sa nahradili jednotlivé vynechané dávky.

Vysadenie dabigatran-etexilátu

Liečba dabigatran-etexilátom sa nemá vysadiť bez lekárskeho odporúčenia. Pacientov alebo ich opatrovateľov treba poučiť, aby sa v prípade, že sa u pacienta vyskytnú gastrointestinálne príznaky ako je dyspepsia, skontaktovali s ošetrojúcim lekárom (pozri časť 4.8).

Prechod z liečby

Dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

Pred prechodom z liečby dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 12 hodín od podania poslednej dávky (pozri časť 4.5).

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu dabigatran-etexilátom:

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

Dabigatran-etexilátom na antagonisty vitamínu K (VKA):

Pacienti majú začať liečbu VKA 3 dni pred vysadením liečby dabigatran-etexilátom.

Keďže dabigatran-etexilát môže mať vplyv na medzinárodný normalizovaný pomer (*international normalized ratio*, INR), INR bude lepšie odrážať účinok VKA až po minimálne 2 dňoch od ukončenia užívania dabigatran-etexilátu. Dovtedy sa majú hodnoty INR interpretovať s opatrnosťou.

VKA na dabigatran-etexilát:

VKA sa majú vysadiť. Dabigatran-etexilát možno podať hneď, ako je $\text{INR} < 2,0$.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie.

Kapsuly sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla. Kapsuly sa majú prehltnúť v celku a zapiť pohárom vody, aby sa uľahčil prechod do žalúdka.

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) u dospelých pacientov
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u pediatrických pacientov
- Aktívne klinicky významné krvácanie.

- Lézie alebo stavy, ak sa považujú za významný rizikový faktor veľkého krvácania. Toto môže zahŕňať súčasné alebo nedávne gastrointestinálne vrede, prítomnosť zhubných nádorov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo miechy, nedávny chirurgický výkon na mozgu, mieche alebo očiach, nedávna intrakraniálna hemorágia, známe ezofageálne varixy alebo pri podozrení na nich, arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.
- Súbežná liečba akýmkoľvek inými antikoagulanciami napr. nefrakciovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxaban, apixaban atď.) s výnimkou špecifických situácií. Sú to zmeny antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) v prípade podávania takých dávok UFH, aké sú potrebné na udržanie priechodnosti centrálného venózneho alebo artériového katétra, alebo v prípade podávania UFH počas katérovej ablácie pri fibrilácii predsieni (pozri časť 4.5).
- Porucha funkcie pečene alebo ochorenie pečene s očakávaným vplyvom na prežitie.
- Súbežná liečba nasledovnými silnými inhibítormi P-gp: systémovo podávaným ketokonazolom, cyklosporínom, itakonazolom, dronedarónom a fixnou kombináciou glekapreviru/pibrentasviru (pozri časť 4.5).
- Pacienti s umelými náhradami srdcových chlopní vyžadujúci antikoagulačnú liečbu (pozri časť 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko hemorágie

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

V prípadoch život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania u dospelých pacientov, keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku dabigatranu, je k dispozícii antidotum idarucizumab. Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou. Pre dospelých pacientov sú ďalšími možnosťami podanie čerstvej plnej krvi alebo čerstvej zmrazenej plazmy, koncentráta koagulačného faktora (aktivovaného alebo neaktivovaného), koncentrátov rekombinantného faktora VIIa alebo trombocytov (pozri tiež časť 4.9).

V klinických skúšaníach sa dabigatran-etexilát spájal so zvýšeným výskytom veľkých gastrointestinálnych (GI) krvácaní. Zvýšené riziko bolo pozorované u starších pacientov (≥ 75 rokov) pri dávkovacom režime 150 mg dvakrát denne. Ďalšie rizikové faktory (pozri tiež tabuľku 5) zahŕňajú súbežnú liečbu inhibítormi agregácie trombocytov ako sú klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) alebo nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), ako aj prítomnosť ezofagitídy, gastritídy alebo gastroezofageálneho refluxu.

Rizikové faktory

Tabuľka 5 sumarizuje faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania.

Tabuľka 5: Faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania

	Rizikový faktor
Farmakodynamické a kinetické faktory	Vek $\geq$ 75 rokov
Faktory, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny dabigatranu	<u>Závažné:</u> • Stredne závažná porucha funkcie obličiek u dospelých pacientov (30-50 ml/min CrCl) • Silné inhibítory P-gp (pozri časť 4.3 a 4.5) • Súbežná liečba miernym až stredne silným inhibítorom P-gp (napr. amiodarón, verapamil, chinidín a tikagrelor, pozri časť 4.5) <u>Menej závažné:</u> • Nízka telesná hmotnosť (< 50 kg) u dospelých pacientov
Farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5)	• ASA a iné inhibítory agregácie trombocytov, napr. klopidoogrel • NSAID • SSRI alebo SNRI • Iné lieky, ktoré môžu narušiť hemostázu
Ochorenia / zákroky s osobitnými rizikami krvácania	• Vrodené alebo získané poruchy zrážavosti • Trombocytopénia alebo funkčné poruchy trombocytov • Nedávna biopsia, veľká trauma • Bakteriálna endokarditída • Ezofagitída, gastritída alebo gastroezofageálny reflux

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

Súbežné používanie dabigatran-etexilátu s inhibítormi P-gp sa u pediatrických pacientov neskúmalo, môže to však zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 4.5).

Bezpečnostné opatrenia a liečba hemoragického rizika

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

Posúdenie prínosu a rizika

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

Pre pediatrických pacientov s rizikovými faktormi vrátane pacientov s aktívnou meningitídou, encefalitídou a intrakraniálnym abscesom (pozri časť 5.1) sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje. U týchto pacientov sa má dabigatran-etexilát podať, len ak očakávaný prínos prevyšuje riziko krvácania.

Dôsledné klinické sledovanie

Počas celej liečby sa odporúča dôsledné sledovanie prejavov krvácania alebo anémie, najmä pri kombinácii rizikových faktorov (pozri tabuľku 5 vyššie). Zvýšená opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu s verapamilom, amiodarónom, chinidínom alebo klaritromycínom (inhibítory P-gp), obzvlášť v prípade výskytu krvácania u pacientov so zníženou funkciou obličiek (pozri časť 4.5).

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

Ukončenie liečby dabigatran-etexilátom

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

Ak sa vyskytne závažné krvácanie, liečba sa musí prerušiť, treba zistiť príčinu krvácania a u dospelých pacientov sa môže zvážiť použitie antidota (idarucizumab). Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou.

Použitie inhibítorov protónovej pumpy

Na prevenciu gastrointestinálneho krvácania možno zvážiť podávanie inhibítora protónovej pumpy (*proton-pump inhibitor*, PPI). V prípade pediatrických pacientov sa musia dodržiavať odporúčania lokálnych informácií o lieku pre inhibítory protónovej pumpy.

Laboratórne koagulačné parametre

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

Dilučný trombínový čas (dTT), ekarínový koagulačný čas (ECT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) môžu poskytnúť užitočné informácie, no vzhľadom na variabilitu medzi testami sa výsledky majú interpretovať opatrne (pozri časť 5.1).

U pacientov užívajúcich dabigatran-etexilát je test medzinárodného normalizovaného pomeru (*international normalized ratio*, INR) nespoľahlivý a hlásili sa falošne pozitívne zvýšenia INR. Preto sa testy INR nemajú vykonávať.

Tabuľka 6 znázorňuje hranice testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie u dospelých pacientov, ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania. Príslušné hranice pre pediatrických pacientov nie sú známe (pozri časť 5.1).

Tabuľka 6: Hranice testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie u dospelých pacientov, ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania

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

Použitie fibrinolytických liekov na liečbu akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody

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

Chirurgický výkon a zákroky

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

Počas kardioverzie môžu pacienti ostať liečení dabigatran-etexilátom. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o liečbe dabigatran-etexilátom v dávke 110 mg dvakrát denne u pacientov podstupujúcich katérovú

abláciu pri fibrilácii predsiení (pozri časť 4.2).

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

Akútne chirurgické výkony alebo akútne vyšetrenia

Podávanie dabigatran-etexilátu sa má dočasne prerušiť. Keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku, je pre dospelých pacientov k dispozícii antidotum dabigatranu (idarucizumab). Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou.

Zvrátenie účinku liečby dabigatranom vystavuje pacientov trombotickému riziku, ktoré spôsobuje ich základné ochorenie. Liečba dabigatran-etexilátom sa môže opätovne začať 24 hodín od podania idarucizumabu, ak je pacient klinicky stabilný a ak sa dosiahla adekvátne hemostáza.

Subakútny chirurgický výkon/zárok

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

Elektívne chirurgické výkony

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

Tabuľka 7 sumarizuje zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre dospelých pacientov.

Tabuľka 7: Zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre dospelých pacientov

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

Zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre pediatrických pacientov sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre pediatrických pacientov

Funkcia obličiek (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Pred elektívnym chirurgickým výkonom ukončíte liečbu dabigatranom
> 80	24 hodín pred
50 - 80	2 dni pred
< 50	Títo pacienti sa neskúmali (pozri časť 4.3).

Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia

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

Riziko spinálnych alebo epidurálnych hematómov sa môže zvýšiť v prípadoch traumatických alebo opakovaných punkcií a predĺženým používaním epidurálnych katétrov. Po odstránení katétra má pred podaním prvej dávky dabigatran-etexilátu uplynúť interval minimálne 2 hodín. Títo pacienti si vyžadujú častejšie sledovanie neurologických prejavov a príznakov spinálnych alebo epidurálnych hematómov.

Pooperačná fáza

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

Pacienti s rizikom krvácania alebo pacienti s rizikom nadmernej expozície, najmä pacienti so zníženou funkciou obličiek (pozri aj tabuľku 5) sa majú liečiť s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.1).

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

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

Chirurgický výkon pri fraktúre bedrového kĺbu

U pacientov, ktorí podstupujú chirurgický výkon pri fraktúre bedrového kĺbu, nie sú dostupné údaje o použití dabigatran-etexilátu. Liečba sa preto neodporúča.

Porucha funkcie pečene

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

Interakcia s induktormi P-gp

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanciá (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je dabigatran-etexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojitou pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Infarkt myokardu (IM)

Vo fáze III štúdie RE-LY (SPAF, pozri časť 5.1) bola celková miera výskytu IM 0,82, 0,81 a 0,64 % / rok pre dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denne, dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denne a warfarín, v uvedenom poradí, zvýšenie relatívneho rizika pre dabigatran bolo 29 % a 27 %

v porovnaní s warfarínom. Bez ohľadu na liečbu sa v nasledovných podskupinách s podobným relatívnym rizikom pozorovalo najvyššie absolútne riziko IM: pacienti s predchádzajúcim IM, pacienti ≥ 65 rokov s diabetes mellitus alebo koronárnym arteriálnym ochorením, pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory $< 40\%$ a pacienti so stredne závažnou dysfunkciou obličiek. Ďalej sa zvýšené riziko IM pozorovalo u pacientov, ktorí súbežne užívali ASA plus klopido­grel alebo samotný klopido­grel.

V troch aktívne kontrolovaných štúdiách DVT/PE fázy III sa hlásila vyššia miera výskytu IM u pacientov, ktorí dostávali dabigatran-etexilát, než u tých, ktorí dostávali warfarín: 0,4 % voči 0,2 % v krátkodobých štúdiách RE-COVER a RE-COVER II; a 0,8 % voči 0,1 % v dlhodobom klinickom skúšaní RE-MEDY. V tejto štúdii bolo zvýšenie štatisticky významné ($p = 0,022$).

V štúdii RE-SONATE, ktorá porovnávala dabigatran-etexilát s placebom, bola miera výskytu IM 0,1 % u pacientov, ktorí dostávali dabigatran-etexilát a 0,2 % u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Pacienti s aktívnym nádorom (DVT/PE, pediatri­cké VTE)

U pacientov s DVT/PE a aktívnym nádorom nebola účinnosť a bezpečnosť stanovená. Údaje o účinnosti a bezpečnosti u pediatri­ckých pacientov s aktívnym nádorom sú obmedzené.

Pediatri­cká populácia

U niektorých veľmi špecifických pediatri­ckých pacientov, napr. pacientov s ochorením tenkého čreva, pri ktorom môže byť ovplyvnená absorpcia, sa má zväžiť používanie antikoagulancia podávaného parenterálnou cestou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s transportérmi

Dabigatran-etexilát je substrát pre efluxný transportér P-gp. Predpokladá sa, že súbežné podávanie inhibítorov P-gp (pozri tabuľku 9) bude mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie dabigatranu.

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

Tabuľka 9: Interakcie s transportérmi

<u>Inhibítory P-gp</u>	
<i>Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zvýšil po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu na 2,38-násobok a C_{max} na 2,35-násobok, a po viacnásobnom podaní ketokonazolu 400 mg perorálne raz denne na 2,53-násobok a 2,49-násobok.
Dronedarón	Keď sa dabigatran-etexilát a dronedarón podávali v tom istom čase, celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu po opakovanom podávaní 400 mg dronedarónu dvakrát denne sa zvýšili na asi 2,4-násobok a C_{max} na 2,3-násobok, a po jednorazovej dávke 400 mg na asi 2,1-násobok a 1,9-násobok.
Itrakonazol, cyklosporín	Na základe výsledkov <i>in vitro</i> možno očakávať podobný účinok ako pri ketokonazole.
Glekaprevir/pibrentasvir	Súbežné používanie dabigatran-etexilátu s fixnou kombináciou inhibítorov P-gp glekapreviru/pibrentasviru preukázateľne zvyšuje expozíciu dabigatranu a môže zvyšovať riziko krvácania.
<i>Súbežné používanie sa neodporúča</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> sa zistilo, že takrolimus má porovnateľnú úroveň inhibičného účinku na P-gp, aká bola pozorovaná pri itraconazole a cyklosporíne. Dabigatran-etexilát v kombinácii s takrolimom nebol klinicky skúšaný. Avšak obmedzené klinické údaje s iným P-gp substrátom (everolimus) naznačujú, že inhibícia P-gp takrolimom je slabšia ako tá, aká sa zistila pri silných P-gp inhibítoroch.
<i>Pri súbežnom používaní je potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časti 4.2 a 4.4)</i>	
Verapamil	Keď sa dabigatran-etexilát (150 mg) podával súbežne s perorálnou formou verapamilu, C_{max} a AUC dabigatranu sa zvýšili, no rozsah tejto zmeny sa líši v závislosti od času podania a liekovej formy verapamilu (pozri časti 4.2 a 4.4). Najväčšie zvýšenie expozície dabigatranu sa pozorovalo pri podaní prvej dávky verapamilu s okamžitým uvoľňovaním, ktorá sa podala jednu hodinu pred užitím dabigatran-etexilátu (zvýšenie C_{max} približne na 2,8-násobok a AUC približne na 2,5-násobok). Účinok sa postupne znižoval pri podávaní verapamilu s predĺženým uvoľňovaním (zvýšenie C_{max} približne na 1,9-násobok a AUC približne na 1,7-násobok) alebo s podaním viacnásobnej dávky verapamilu (C_{max} zvýšená približne na 1,6-násobok a AUC približne na 1,5-násobok). Pri podaní verapamilu 2 hodiny po podaní dabigatran-etexilátu sa nepozorovali žiadne významné interakcie (zvýšenie C_{max} približne na 1,1-násobok a AUC približne na 1,2-násobok). Toto sa vysvetľuje ukončenou absorpciou dabigatranu po 2 hodinách.
Amiodarón	Pri súbežnom podaní dabigatran-etexilátu s jednorazovou perorálnou dávkou 600 mg amiodarónu sa rozsah a rýchlosť vstrebávania amiodarónu a jeho aktívneho metabolitu DEA významne nemenili. AUC dabigatranu sa zvýšila približne na 1,6-násobok a C_{max} na 1,5-násobok. Vzhľadom na dlhý polčas amiodarónu môže existovať

	možnosť interakcie aj týždne po vysadení amiodarónu (pozri časti 4.2 a 4.4).
Chinidín	Chinidín sa podával ako 200 mg dávka každé dve hodiny až do dosiahnutia celkovej dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát sa podával dvakrát denne v priebehu troch po sebe nasledujúcich dní, na 3. deň buď s chinidínom, alebo bez chinidínu. $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu sa pri súbežnom podávaní chinidínu zvýšila v priemere na 1,53-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,56-násobok (pozri časti 4.2 a 4.4).
Klaritromycín	Po podaní klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) zdravým dobrovoľníkom súbežne s dabigatran-etexilátom sa pozorovalo zvýšenie AUC približne na 1,19-násobok a C_{max} približne na 1,15-násobok.
Tikagrelor	Ak sa podala jednorazová dávka 75 mg dabigatran-etexilátu súbežne so záťažovou dávkou 180 mg tikagreloru, AUC dabigatranu sa zvýšila na 1,73-násobok a C_{max} na 1,95-násobok. Po opakovaných dávkach tikagreloru 90 mg dvakrát denne sa zvýšila expozícia dabigatranu na 1,56-násobok pre C_{max} a na 1,46-násobok pre AUC. Súbežné podávanie záťažovej dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážnom stave) zvýšilo $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu na 1,49-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,65-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu. Ak sa podala záťažová dávka 180 mg tikagreloru 2 hodiny po 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážnom stave), zvýšenie $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu sa znížilo na 1,27-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,23-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu. Začatie liečby užitím záťažovej dávky tikagreloru sa odporúča takto časovo oddeliť. Súbežné podávanie 90 mg tikagreloru dvakrát denne (udržiavacia dávka) so 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravenú $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu na 1,26-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,29-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu.
Posakonazol	Posakonazol takisto do určitej miery inhibuje P-gp, ale nebol klinicky skúmaný. Pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu a posakonazolu je potrebná zvýšená opatrnosť.
<u>Induktory P-gp</u>	
<i>Súbežnému používaniu sa má vyhnúť</i>	
napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepín alebo fenytoín	Predpokladá sa, že súbežné podanie bude mať za následok zníženie koncentrácie dabigatranu. Premedikácia skúšobným induktorom rifampicínom v dávke 600 mg raz denne počas 7 dní znížila celkové maximálne koncentrácie dabigatranu o 65,5 % a celkovú expozíciu o 67 %. Indukčný účinok sa znížil, následkom čoho sa expozícia dabigatranu priblížila k referenčnej hodnote na 7. deň po ukončení liečby rifampicínom. Po ďalších 7 dňoch sa nepozorovalo žiadne ďalšie zvýšenie biologickej dostupnosti,
<u>Inhibítory proteázy, ako je ritonavir</u>	
<i>Súbežné používanie sa neodporúča</i>	
napr. ritonavir a jeho kombinácie s inými	Inhibítory proteázy ovplyvňujú P-gp (buď ako inhibítor alebo ako induktor). Neskúmali sa, a preto sa neodporúča liečba týmito liekmi

proteázovými inhibítormi	súbežne s dabigatran-etexilátom.
<i>Substráty P-gp</i>	
Digoxín	V štúdií vykonanej na 24 zdravých osobách pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu s digoxínom sa nepozorovali zmeny digoxínu a žiadne klinicky významné zmeny expozície dabigatranu.

Antikoagulanciá a antiagregačné lieky

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

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

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

Tabuľka 10: Interakcie s antikoagulanciami a antiagregačnými liekmi

NSAID	NSAID podávané na krátkodobú analgéziu neukázali súvislosť so zvýšeným rizikom krvácania, ak sa podávali v kombinácii s dabigatran-etexilátom. Pri chronickom používaní NSAID v štúdií RE-LY sa zvýšilo riziko krvácania o približne 50 % pri dabigatran-etexiláte aj warfaríne.
Klopidogrel	U mladých, zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia neviedlo súbežné podávanie dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k ďalšiemu predĺženiu časov kapilárneho krvácania v porovnaní s monoterapiou klopidogrelom. Okrem toho $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulácia meraná ako účinok dabigatranu alebo inhibícia agregácie trombocytov meraná ako účinok klopidogrelu zostali pri porovnaní s kombinovanou liečbou príslušnými monoterapiami v podstate nezmenené. Zátťažová dávka 300 mg alebo 600 mg klopidogrelu zvýšila $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu o približne 30-40 % (pozri časť 4.4).
ASA	Súbežné podávanie ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne môže zvýšiť riziko akéhokoľvek krvácania z 12 % na 18 % po užití 81 mg ASA a na 24 % po 325 mg ASA (pozri časť 4.4).
LMWH	Súbežné použitie LMWH, ako je enoxaparín, s dabigatran-etexilátom sa špeciálne neskúmalo. Po prechode z 3-dňovej liečby 40 mg enoxaparínu s.c. jedenkrát denne sa 24 hodín po poslednej dávke enoxaparínu mierne znížila expozícia dabigatranu oproti expozícii po podaní samotného dabigatran-etexilátu (jednorazová dávka 220 mg). Vyššia aktivita anti-FXa/FIIa sa pozorovala po podaní dabigatran-etexilátu u pacientov predliečených enoxaparínom v porovnaní s tými, ktorí boli liečení samotným dabigatran-etexilátom. Predpokladá sa, že je to v dôsledku pretrvávajúceho účinku liečby enoxaparínom a nepovažuje sa to za klinicky významné. Ďalšie antikoagulačné testy sa v súvislosti s dabigatranom po predliečení enoxaparínom významne nemenili.

Ďalšie interakcie

Tabuľka 11: Ďalšie interakcie

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

Interakcie súvisiace s dabigatran-etexilátom a metabolickým profilom dabigatranu

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku sa majú vyhnúť gravidite počas liečby Pradoxou.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití Pradaxy u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

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

Dojčenie

Neexistujú klinické údaje týkajúce sa vplyvu dabigatranu na deti počas dojčenia.

Dojčenie má byť počas liečby Pradoxou ukončené.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje u ľudí.

V štúdiách na zvieratách sa pri 70 mg/kg (predstavujúcich 5-násobne vyššiu plazmatickú hladinu expozície v porovnaní s pacientmi) pozoroval účinok na plodnosť samíc vo forme znížených implantácií a zvýšených preimplantačných strát. Žiadne iné účinky na plodnosť samíc sa nepozorovali. Plodnosť samcov nebola ovplyvnená. Pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky (predstavujúcich 5 až

10-násobne vyššiu plazmatickú hladinu expozície v porovnaní s pacientmi), sa u potkanov a králikov pozorovala znížená telesná hmotnosť plodov a znížená embryofetálna životaschopnosť popri zvýšených fetálnych zmenách. V pre- a postnatálnej štúdii sa pozorovala zvýšená mortalita plodov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky (dávka zodpovedajúca plazmatickej hladine expozície 4-násobne vyššej než sa pozorovala u pacientov).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dabigatran-etexilát nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Dabigatran-etexilát sa hodnotil v klinických skúšaniach celkovo u približne 64 000 pacientov, z ktorých približne 35 000 pacientov bolo liečených dabigatran-etexilátom.

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

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

Keďže skupiny pacientov liečených v troch indikáciách nie sú porovnateľné a príhody krvácania sú rozložené naprieč mnohými triedami orgánových systémov (SOC), súhrnný popis veľkých a akýchkoľvek krvácaní je rozdelený podľa indikácie a uvedený v tabuľkách 13-17 nižšie.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 12 sa uvádzajú nežiaduce reakcie identifikované zo štúdií a údajov získaných po uvedení lieku na trh v indikáciách primárnej prevencie VTE po chirurgickej náhrade bedrového kĺbu alebo kolena, prevencie trombembolickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení, liečby DVT/PE a prevencie DVT/PE. Sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov (*System Organ Class*, SOC) a podľa nasledujúcej konvencie o frekvencii výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 12: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov / Preferovaný termín.	Frekvencia		
	Primárna prevencia VTE po chirurgickej náhrade bedrového kĺbu alebo kolena	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení	Liečba DVT/PE a prevencia DVT/PE
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Anémia	Menej časté	Časté	Menej časté
Pokles hemoglobínu	Časté	Menej časté	Neznáme
Trombocytopénia	Zriedkavé	Menej časté	Zriedkavé
Pokles hematokritu	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Neutropénia	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Agranulocytóza	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Poruchy imunitného systému			
Precitlivenosť na liečivo	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vyrážka	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Svrbenie	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Anafylaktická reakcia	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
Angioedém	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
Žihľavka	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
Bronchospazmus	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Poruchy nervového systému			
Intrakraniálne krvácanie	Zriedkavé	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy ciev			
Hematóm	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Krvácanie	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Krvácanie z rany	Menej časté	-	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Epistaxa	Menej časté	Časté	Časté
Hemoptýza	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Gastrointestinálne krvácanie	Menej časté	Časté	Časté
Bolesť brucha	Zriedkavé	Časté	Menej časté
Hnačka	Menej časté	Časté	Menej časté
Dyspepsia	Zriedkavé	Časté	Časté
Nauzea	Menej časté	Časté	Menej časté
Rektálne krvácanie	Menej časté	Menej časté	Časté
Hemoroidálne krvácanie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Gastrointestinálny vred vrátane ezofageálneho vredy	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Gastroezofagitída	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Gastroezofageálna refluxná choroba	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Vracanie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Dysfágia	Zriedkavé	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Abnormálna funkcia pečene/Abnormálne pečeňové funkčné testy	Časté	Menej časté	Menej časté
Zvýšená hladina	Menej časté	Menej časté	Menej časté

alanínaminotransferázy			
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	Menej časté	Zriedkavé	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Kožné krvácanie	Menej časté	Časté	Časté
Alopécia	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Hemartroza	Menej časté	Zriedkavé	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematurie	Menej časté	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Krvácanie v mieste vpichu	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
Krvácanie v mieste zavedenia katétra	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
Krvavý výtok	Zriedkavé	-	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			
Traumatické krvácanie	Menej časté	Zriedkavé	Menej časté
Krvácanie z miesta rezu	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
Poprocedurálny hematóm	Menej časté	-	-
Poprocedurálne krvácanie	Menej časté	-	
Pooperačná anémia	Zriedkavé	-	-
Poprocedurálny výtok	Menej časté	-	-
Sekrécia z rany	Menej časté	-	-
Chirurgické a liečebné postupy			
Drenáž rany	Zriedkavé	-	-
Poprocedurálna drenáž	Zriedkavé	-	-

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácavé reakcie

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

Pre dabigatran-etexilát boli hlásené známe krvácavé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a akútne renálne zlyhanie spôsobené hypoperfúziou a nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi. Preto sa má pri posudzovaní stavu u každého pacienta dostávajúceho antikoagulačnú liečbu zväziť možnosť krvácania. V prípade nekontrolovateľného krvácania je pre dospelých pacientov k dispozícii antidotum dabigatranu, idarucizumab (pozri časť 4.9).

Primárna prevencia VTE pri ortopedickom chirurgickom výkone

Tabuľka 13 ukazuje počet (%) pacientov, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia krvácanie počas liečebného obdobia pri prevencii VTE v dvoch pivotných klinických skúšaní v závislosti od dávky.

Tabuľka 13: Počet (%) pacientov, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia krvácanie

	dabigatran-etexilát 150 mg jedenkrát denne N (%)	dabigatran-etexilát 220 mg jedenkrát denne N (%)	enoxaparín N (%)
Liečeni	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Veľké krvácanie	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Akékoľvek krvácanie	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

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

Tabuľka 14 ukazuje príhody krvácania rozdelené na veľké a akékoľvek krvácanie v pivotnej štúdii skúmajúcej prevenciu trombembolickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení.

Tabuľka 14: Príhody krvácania v štúdii skúmajúcej prevenciu trombembolickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení

	dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denne	dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denne	warfarín
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
Veľké krvácanie	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniálne krvácanie	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Gastrointestinálne krvácanie	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Fatálne krvácanie	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Malé krvácanie	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Akékoľvek krvácanie	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

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

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

Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (liečba DVT/PE)

Tabuľka 15 ukazuje príhody krvácania v súhrnných pivotných štúdiách RE-COVER a RE-COVER II sledujúcich liečbu DVT a PE. V súhrnných štúdiách boli primárne koncové ukazovatele bezpečnosti

veľké krvácanie, veľké alebo klinicky významné krvácanie a akékoľvek krvácanie významne nižšie než pri warfaríne pri nominálnej alfa hladine 5 %.

Tabuľka 15: Príhody krvácania v štúdiách RE-COVER a RE-COVER II sledujúcich liečbu DVT a PE

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

Príhody krvácania pre obe liečby sa počítali od prvého užitia dabigatran-etexilátu alebo warfarínu po ukončení parenterálnej liečby (iba perorálne obdobie liečby). Toto pokrýva všetky príhody krvácania, ktoré sa vyskytli počas liečby dabigatran-etexilátom. Zahrnuté sú všetky príhody krvácania, ktoré sa vyskytli počas liečby warfarínom okrem tých, ktoré sa vyskytli počas prekrývajúceho sa obdobia medzi warfarínom a parenterálnou liečbou.

Tabuľka 16 ukazuje príhody krvácania v pivotnej štúdii RE-MEDY sledujúcej prevenciu DVT a PE. Niektoré príhody krvácania (MBE/CRBE, akékoľvek krvácanie) boli významne nižšie pri nominálnej alfa hladine 5 % u pacientov, ktorí dostávali dabigatran-etexilát v porovnaní s tými, ktorí dostávali warfarín.

Tabuľka 16: Príhody krvácania v štúdiu RE-MEDY sledujúcej prevenciu DVT a PE

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

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

Tabuľka 17 ukazuje príhody krvácania v pivotnej štúdiu RE-SONATE sledujúcej prevenciu DVT a PE. Miera výskytu kombinácie MBE/CRBE a miera výskytu akéhokoľvek krvácania bol významne nižší pri nominálnej alfa hladine 5 % pacientov, ktorí dostávali placebo v porovnaní s tými, ktorí dostávali dabigatran-etexilát.

Tabuľka 17: Príhody krvácania v štúdiu RE-SONATE sledujúcej prevenciu DVT) a PE

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

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

Agranulocytóza a neutropénia

Počas používania dabigatran-etexilátu po schválení boli veľmi zriedkavo hlásené agranulocytóza a neutropénia. Pretože v sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené nežiaduce reakcie z populácie neurčitej veľkosti, nie je možné spoľahlivo určiť ich frekvenciu. Frekvencia hlásenia bola odhadovaná na 7 udalostí na 1 milión pacientorokov pre agranulocytózu a 5 udalostí na 1 milión pacientorokov pre neutropéniu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť dabigatran-etexilátu pri liečbe VTE a prevencii rekurentných VTE u pediatrických pacientov sa skúmala v dvoch skúšaní fázy III (DIVERSITY a 1160.108). Dabigatran-etexilátom sa liečilo celkom 328 pediatrických pacientov. Pacienti dostávali dávky upravené podľa veku a telesnej hmotnosti vo vhodnej liekovej forme dabigatran-etexilátu pre ich vek.

Vo všeobecnosti sa u detí očakáva rovnaký profil bezpečnosti ako u dospelých.

Nežiaduce reakcie sa vyskytli u celkom 26 % pediatrických pacientov liečených dabigatran-etexilátom na VTE a na prevenciu rekurentných VTE.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 18 sa uvádzajú nežiaduce reakcie identifikované zo štúdií liečby VTE a prevencie rekurentných VTE u pediatrických pacientov. Sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov (*System Organ Class*, SOC) a podľa nasledujúcej konvencie o frekvencii výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 18: Nežiaduce reakcie

	Frekvencia
Trieda orgánových systémov / Preferovaný termín.	liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Anémia	Časté
Pokles hemoglobínu	Menej časté
Trombocytopénia	Časté
Pokles hematokritu	Menej časté
Neutropénia	Menej časté
Agranulocytóza	Neznáme
Poruchy imunitného systému	
Precitlivosť na liečivo	Menej časté
Vyrážka	Časté
Svrbenie	Menej časté
Anafylaktická reakcia	Neznáme
Angioedém	Neznáme
Žihľavka	Časté
Bronchospazmus	Neznáme
Poruchy nervového systému	
Intrakraniálne krvácanie	Menej časté
Poruchy ciev	
Hematóm	Časté
Krvácanie	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Epistaxa	Časté
Hemoptýza	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Gastrointestinálne krvácanie	Menej časté
Bolesť brucha	Menej časté
Hnačka	Časté
Dyspepsia	Časté
Nauzea	Časté
Rektálne krvácanie	Menej časté

Hemoroidálne krvácanie	Neznáme
Gastrointestinálny vred vrátane ezofageálneho vredu	Neznáme
Gastroezofagitída	Menej časté
Gastroezofageálna refluxná choroba	Časté
Vracanie	Časté
Dysfágia	Menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Abnormálna funkcia pečene/Abnormálne pečeňové funkčné testy	Neznáme
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Menej časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Menej časté
Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	Časté
Hyperbilirubinémia	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Kožné krvácanie	Menej časté
Alopécia	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Hemartróza	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematurie	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Krvácanie v mieste vpichu	Neznáme
Krvácanie v mieste zavedenia katétra	Neznáme
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Traumatické krvácanie	Menej časté
Krvácanie z miesta rezu	Neznáme

Krvácavé reakcie

V dvoch skúšaní fázy III v indikácii liečby VTE a prevencie rekurentných VTE u pediatrických pacientov malo celkom 7 pacientov (2,1 %) príhodu veľkého krvácania, 5 pacientov (1,5 %) malo príhodu klinicky relevantného, nie veľkého krvácania a 75 pacientov (22,9 %) malo príhodu malého krvácania. Frekvencia výskytu príhod krvácania bola celkovo vyššia u najstaršej vekovej skupiny (12 až < 18 rokov: 28,6 %) v porovnaní s mladšími vekovými skupinami (narodenie až < 2 roky: 23,3 %; 2 až < 12 rokov: 16,2 %). Veľké alebo závažné krvácanie bez ohľadu na jeho polohu môže viesť k oslabeniu, ohrozeniu života alebo dokonca k smrteľným prípadom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Vyššie ako odporúčané dávky dabigatran-etexilátu vystavujú pacienta zvýšenému riziku krvácania.

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

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

Liečba krvávacých komplikácií

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

V prípadoch, kedy je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku dabigatranu, je pre dospelých pacientov k dispozícii špecifické antidotum (idarucizumab), ktoré antagonizuje farmakodynamický účinok dabigatranu. Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená (pozri časť 4.4).

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Dabigatran-etexilát je malá prekursorová molekula, ktorá nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu. Po perorálnom podaní sa dabigatran-etexilát rýchlo absorbuje a konvertuje sa v plazme a v pečeni hydrolýzou, ktorá je katalyzovaná esterázou, na dabigatran. Dabigatran je silný, kompetitívny, reverzibilný priamy inhibítor trombínu a je hlavnou aktívnou látkou v plazme. Keďže trombín (serínová proteáza) umožňuje konverziu fibrinogénu na fibrín počas koagulačnej kaskády, jeho inhibícia zabráňuje tvorbe trombu. Dabigatran inhibuje voľný trombín, trombín viazaný na fibrín a trombínom indukovanú agregáciu trombocytov.

Farmakodynamické účinky

In vivo a *ex vivo* štúdie na zvieratách dokázali antitrombotickú účinnosť a antikoagulačnú aktivitu dabigatranu po intravenóznom podaní a dabigatran-etexilátu po perorálnom podaní na rôznych zvieracích modeloch trombózy.

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

Kalibrovaný kvantitatívny test pre dilučný trombínový čas (dTT) poskytuje odhad plazmatickej koncentrácie dabigatranu, ktorý možno porovnať s predpokladanými plazmatickými koncentraciami dabigatranu. Má sa zväžiť dodatočný test koagulácie ako je TT, ECT alebo aPTT, ak je výsledok plazmatickej koncentrácie dabigatranu kalibrovaného dTT testu na hranici alebo pod hranicou kvantifikácie.

ECT môže poskytnúť priame meranie aktivity priamych inhibítorov trombínu.

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

Vo všeobecnosti možno predpokladať, že tieto merania antikoagulačnej aktivity môžu vyjadrovať hladiny dabigatranu a môžu poskytnúť usmernenie na zhodnotenie rizika krvácania, t.j. prekročenie 90. percentilu hladín dabigatranu meraných v čase minimálnej koncentrácie alebo stanovenie koagulácie, ako je aPTT merané v čase minimálnej koncentrácie (pre aPTT prahové hodnoty, pozri časť 6.4, tabuľka 6), ktoré sa považuje za súvisiace so zvýšeným rizikom krvácania.

Primárna prevencia VTE pri ortopedickom chirurgickom výkone

Geometrický priemer vrcholových plazmatických koncentrácií dabigatranu v rovnovážnom stave (po 3 dňoch) meraných asi 2 hodiny po podaní 220 mg dabigatran-etexilátu bol 70,8 ng/ml, s rozsahom 35,2-162 ng/ml (rozsah 25.-75. percentilu). Geometrický priemer najnižšej koncentrácie dabigatranu meranej na konci dávkovacieho intervalu (t.j. 24 hodín po dávke 220 mg dabigatranu) bol v priemere 22,0 ng/ml, s rozsahom 13,0-35,7 ng/ml (rozsah 25.-75. percentilu).

V špecifickej štúdií výlučne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] 30-50 ml/min), ktorí boli liečení dabigatran-etexilátom 150 mg raz denne, boli geometrické priemerné najnižšie koncentrácie dabigatranu merané na konci dávkovacieho intervalu v priemere 47,5 ng/ml v rozsahu od 29,6-72,2 ng/ml (rozsah 25.-75. percentilu).

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

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

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

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

Geometrický priemer vrcholových plazmatických koncentrácií dabigatranu v rovnovážnom stave meraných asi 2 hodiny po podaní 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne bol 175 ng/ml, s rozsahom 117-275 ng/ml (rozsah 25.-75. percentilu). Geometrický priemer najnižšej koncentrácie dabigatranu, meranej pri minimálnych koncentráciách ráno, na konci dávkovacieho intervalu (t.j. 12 hodín po večernej dávke 150 mg dabigatranu) bol v priemere 91,0 ng/ml, s rozsahom 61,0-143 ng/ml (rozsah 25.-75. percentilu).

U pacientov s NVAF liečených dabigatran-etexilátom 150 mg dvakrát denne na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie

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

Liečba DVT a PE, a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE)

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Etnický pôvod

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

Klinické skúšania prevencie VTE po veľkom chirurgickom výkone náhrady kĺbu

V 2 veľkých, randomizovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaniach stanovujúcich dávku s paralelným usporiadaním skupín dostávali pacienti, ktorí podstúpili elektívny veľký ortopedický chirurgický výkon (jedno pre chirurgickú náhradu kolena a jedno pre chirurgickú náhradu bedrového kĺbu) 75 mg alebo 110 mg dabigatran-etexilátu v priebehu 1-4 hodín po chirurgickom výkone s následnou dávkou 150 alebo 220 mg jedenkrát denne pri zaistenej hemostáze alebo enoxaparín 40 mg v deň pred chirurgickým výkonom a následne denne.

V klinickom skúšaní RE-MODEL (náhrada kolena) trvala liečba 6-10 dní a v klinickom skúšaní RE-NOVATE (náhrada bedrového kĺbu) 28-35 dní. Celkovo sa liečilo 2 076 pacientov (koleno) a 3 494 pacientov (bedrový kĺb).

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

Výsledky oboch štúdií ukázali, že antitrombotický účinok 220 mg a 150 mg dabigatran-etexilátu bol štatisticky porovnateľný s enoxaparínom s ohľadom na celkovú mortalitu a celkovú mortalitu spôsobenú VTE. Bodový odhad incidencie veľkého VTE a mortality súvisiacej s VTE bol pri dávke 150 mg mierne zhoršený v porovnaní s enoxaparínom (tabuľka 19). Lepšie výsledky sa pozorovali pri dávke 220 mg, pri ktorej bol bodový odhad veľkého VTE mierne lepší ako pri enoxaparíne (tabuľka 19).

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

V klinických štúdiách fázy 3 týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti sa nezistili rozdiely medzi mužmi a ženami.

V študovanej skupine pacientov v RE-MODEL a RE-NOVATE (5 539 liečených pacientov) malo 51 % sprievodnú hypertenziu, 9 % sprievodný diabetes, 9 % sprievodnú ischemickú chorobu srdca

a 20 % malo venóznú insuficienciu v anamnéze. Žiadne z týchto ochorení nepreukázalo vplyv na účinky dabigatranu na prevenciu VTE alebo miery výskytu krvácania.

Údaje pre koncový ukazovateľ veľkého VTE a mortalitu súvisiacu s VTE boli homogénne z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa účinnosti a sú uvedené v tabuľke 19.

Údaje pre koncový ukazovateľ celkového VTE a všetky príčiny mortality sú uvedené v tabuľke 20.

Údaje pre koncové ukazovatele priznaného veľkého krvácania sú uvedené v tabuľke 21 nižšie.

Tabuľka 19: Analýza veľkého VTE a mortality súvisiacej s VTE počas obdobia liečby v štúdiách s ortopedickými chirurgickými výkonmi RE-MODEL a RE-NOVATE

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

Tabuľka 20: Analýza celkového VTE a všetkých príčin mortality počas liečby v štúdiách s ortopedickými chirurgickými výkonmi RE-NOVATE a RE-MODEL

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

Tabuľka 21: Príhody veľkého krvácania (MBE) podľa liečby v jednotlivých štúdiách RE-MODEL a RE-NOVATE

Klinické skúšanie	dabigatran-etexilát 220 mg jedenkrát denne	dabigatran-etexilát 150 mg jedenkrát denne	enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (bedrový kĺb)			
Liečení pacienti N	1 146	1 163	1 154
Počet MBE N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koleno)			
Liečení pacienti N	679	703	694
Počet MBE N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

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

V štúdii RE-LY bolo randomizovaných celkovo 18 113 pacientov s priemerným vekom 71,5 roka a priemerným skóre CHADS₂ 2,1. Skupinu pacientov tvorilo 64 % mužov, 70 % belochov a 16 % Aziatov. U pacientov randomizovaných na warfarín bolo priemerné percento času v terapeutickom rozsahu (*time in therapeutic range*, TTR) (INR 2-3) 64,4 % (medián TTR 67 %).

Štúdia RE-LY potvrdila, že dabigatran-etexilát pri dávke 110 mg dvakrát denne je porovnateľný s warfarínom v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u jedincov s fibriláciou predsiení, so znížením rizika intrakraniálneho krvácania, celkového krvácania a veľkého krvácania. Dávka 150 mg dvakrát denne významne znižuje riziko ischemickej a hemoragickej cievnej mozgovej príhody, vaskulárnej smrti, intrakraniálneho krvácania a celkového krvácania v porovnaní s warfarínom. Pri tejto dávke bola miera výskytu veľkých krvácaní porovnateľná s warfarínom. Miera výskytu infarktu myokardu boli mierne zvýšené s dabigatran-etexilátom dvakrát denne 110 mg dvakrát denne a 150 mg dvakrát denne v porovnaní s warfarínom (pomer rizika 1,29; p = 0,0929 a pomer rizika 1,27; p = 0,1240, v uvedenom poradí). So zlepšujúcim sa monitorovaním INR sa pozorovaný prínos dabigatran-etexilátu v porovnaní s warfarínom znižuje.

Tabuľky 22-24 ukazujú detaily kľúčových výsledkov v celkovej skupine pacientov:

Tabuľka 22: Analýza prvého výskytu cievnej mozgovej príhody alebo systémovej embolizácie (primárny koncový ukazovateľ) počas obdobia štúdie RE-LY.

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

% sa týka ročnej miery výskytu príhod

Tabuľka 23: Analýza prvého výskytu ischemickej alebo hemoragickej cievnej mozgovej príhody počas obdobia štúdie RE-LY.

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

% sa týka ročnej miery výskytu príhod

Tabuľka 24: Analýza všetkých príčin a kardiovaskulárneho prežívania počas obdobia štúdie RE-LY.

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

% sa týka ročnej miery výskytu príhod

Tabuľky 25-26 ukazujú výsledky koncových ukazovateľov primárnej účinnosti a bezpečnosti v príslušných podskupinách pacientov:

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

Tabuľka 25: Pomer rizika a 95 % IS cievnnej mozgovej príhody/systémovej embolizácie v podskupinách

Koncový ukazovateľ	dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denne voči warfarínu	dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denne voči warfarínu
Vek (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)

Pre primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti veľké krvácanie sa zistila interakcia účinku liečby a veku. Relatívne riziko krvácania pre dabigatran v porovnaní s warfarínom sa vekom zvyšovalo. Relatívne riziko bolo najvyššie u pacientov ≥ 75 rokov. Súbežné použitie antiagregancií ASA alebo klopidoogrelu približne dvojnásobne zvyšuje mieru výskytu MBE pre dabigatran-etexilát aj warfarín. Nezistila sa významná interakcia účinkov liečby v podskupinách s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek a CHADS₂ skóre.

Tabuľka 26: Pomer rizika a 95 % IS veľkého krvácania v podskupinách

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

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

Predĺženie štúdie RE-LY (RELY-ABLE) prinieslo ďalšie informácie o bezpečnosti u kohorty pacientov, ktorí pokračovali s rovnakou dávkou dabigatran-etexilátu, aká im bola pridelená v klinickom skúšaní RE-LY. Pacienti boli vhodní pre klinické skúšanie RELY-ABLE vtedy, ak v čase ich poslednej návštevy počas štúdie RE-LY neukončili natrvalo skúšanú liečbu. Zaradení pacienti v trvaní až 43 mesiacov počas následného sledovania po skončení štúdie RE-LY naďalej dostávali dvojito zaslepené rovnakú dávku dabigatran-etexilátu, aká im bola náhodne pridelená v štúdiu RE-LY (celkové priemerné následné sledovanie RE-LY + RELY-ABLE 4,5 roka). Zaradených bolo 5 897 pacientov, čo predstavuje 49 % pacientov, ktorí boli pôvodne náhodne zaradení tak, aby dostávali dabigatran-etexilát v štúdiu RE-LY a 86 % pacientov vhodných pre štúdiu RELY-ABLE. Počas ďalšieho 2,5 roka liečby v RELY-ABLE, pri maximálnej expozícii v trvaní viac ako 6 rokov (celková expozícia v RELY + RELY-ABLE), sa potvrdil dlhodobý profil bezpečnosti dabigatran-etexilátu u oboch skúmaných dávok 110 mg dvakrát denne a 150 mg dvakrát denne. Nezistili sa žiadne nové skutočnosti o bezpečnosti.

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

Údaje získané z neintervenčných štúdií

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

Navyše v neintervenčnej štúdií [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] u viac než 134 000 starších pacientov s NVAF v Spojených štátoch amerických (prispievajúcej s dobou sledovania počas liečby s viac než 37 500 pacientorokmi) bol dabigatran-etexilát (84 % pacientov liečených dávkou 150 mg dvakrát denne, 16 % pacientov liečených dávkou 75 mg dvakrát denne) spojený so zníženým rizikom ischemickej cievnej mozgovej príhody (pomer rizika 0,80, 95 % interval spoľahlivosti [IS] 0,67-0,96), intrakraniálneho krvácania (pomer rizika 0,34, IS 0,26-0,46) a mortality (miera rizika 0,86, IS 0,77-0,96) a so zvýšeným rizikom gastrointestinálneho krvácania (pomer rizika 1,28, IS 1,14-1,44) v porovnaní s warfarínom. Nezistil sa žiadny rozdiel z hľadiska výskytu veľkého krvácania (pomer rizika 0,97, IS 0,88-1,07).

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

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

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

Incidencia primárneho koncového ukazovateľa v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 110 mg bola 15,4 % (151 pacientov) v porovnaní s 26,9 % (264 pacientov) v skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,52; 95 % IS 0,42; 0,63; P < 0,0001 pre porovnateľnosť a P < 0,0001 pre superioritu) a 20,2 % (154 pacientov) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 150 mg v porovnaní s 25,7 % (196 pacientov) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,72; 95 % IS 0,58; 0,88; P < 0,0001 pre porovnateľnosť a P = 0,002 pre superioritu). V rámci deskriptívnej analýzy bol výskyt príhod veľkého krvácania podľa TIMI (trombolýza pri infarkte myokardu) nižší v oboch skupinách s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom ako v skupine s tripletnou liečbou warfarínom: 14 príhod (1,4 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 110 mg v porovnaní s 37 príhodami (3,8 %) v skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,37; 95 % IS 0,20; 0,68; P = 0,002) a 16 príhod (2,1 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 150 mg v porovnaní s 30 príhodami (3,9 %) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,51; 95 % IS 0,28; 0,93; P = 0,03). Výskyt

intrakraniálneho krvácania bol v oboch skupinách s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom nižší ako v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom: 3 príhody (0,3 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 110 mg v porovnaní s 10 príhodami (1,0 %) v skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,30; 95 % IS 0,08; 1,07; $P = 0,06$) a 1 príhoda (0,1 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 150 mg v porovnaní s 8 príhodami (1,0 %) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,12; 95 % IS 0,02; 0,98; $P = 0,047$). Incidencia kombinovaného koncového ukazovateľa účinnosti úmrtia, trombembolických príhod (infarktu myokardu, cievej mozgovej príhody alebo systémovej embólie) alebo neplánovanej revaskularizácie bola v oboch skupinách s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom porovnateľná so skupinou s tripletnou liečbou warfarínom (13,7 % vs. 13,4 %, v uvedenom poradí; pomer rizika 1,04; 95 % IS: 0,84; 1,29; $P = 0,0047$ pre porovnateľnosť). Medzi skupinami s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom a skupinou s tripletnou liečbou warfarínom neboli v jednotlivých zložkách koncových ukazovateľov účinnosti žiadne štatistické rozdiely.

Táto štúdia ukázala, že duálna liečba dabigatran-etexilátom a antagonistom P2Y₁₂ významne znížila riziko krvácania v porovnaní s tripletnou liečbou warfarínom, pričom u pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PKI so stentovaním, bola v prípade kombinovaných trombembolických príhod porovnateľná.

Liečba DVT a PE u dospelých (liečba DVT/PE)

Účinnosť a bezpečnosť sa skúmala v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, zdvojených štúdiách s paralelnými skupinami RE-COVER a RE-COVER II. Tieto štúdie porovnávali dabigatran-etexilát (150 mg dvakrát denne) s warfarínom (cieľové INR 2,0-3,0) u pacientov s akútnou DVT a/alebo PE. Primárnym cieľom týchto štúdií bolo stanoviť, či bol dabigatran-etexilát porovnateľný s warfarínom v znižovaní výskytu primárneho koncového ukazovateľa, ktorý bol kombináciou rekurentnej symptomatickej DVT a/alebo PE a súvisiacich úmrtí v priebehu 6 mesiacov obdobia liečby.

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

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

V klinických skúšaniach sa dokázalo, že liečba dabigatran-etexilátom 150 mg dvakrát denne bola porovnateľná s liečbou warfarínom (hranica porovnateľnosti pre RE-COVER a RE-COVER II: 3,6 pre rozdiel rizík a 2,75 pre pomer rizika).

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

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

Prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (prevencia DVT/PE)

Vykonal sa dve randomizované, dvojito-zaslepené štúdie s paralelnými skupinami u pacientov predtým liečených antikoagulačnou liečbou. Do RE-MEDY, warfarínom kontrolovanej štúdie, boli zaradení už liečení pacienti počas 3 až 12 mesiacov, ktorí potrebovali ďalšiu antikoagulačnú liečbu a do RE-SONATE, placebom kontrolovanej štúdie, boli zaradení už liečení pacienti počas 6 až 18 mesiacov inhibítormi vitamínu K.

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

RE-MEDY potvrdila, že liečba 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne bola porovnateľná s warfarínom (rozsah porovnateľnosti: 2,85 pre pomer rizika a 2,8 pre rozdiel rizík).

Tabuľka 28: Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (VTE je kombináciou DVT a/alebo PE) do konca obdobia po liečbe v štúdií RE-MEDY

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

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

Štúdia RE-SONATE potvrdila, že dabigatran-etexilát bol superiórny voči placebo v prevencii rekurentných symptomatických príhod DVT/PE vrátane nevysvetliteľných úmrtí, so znížením rizika z 5,6 % na 0,4 % (relatívne zníženie riziko 92 % na základe pomeru rizika) v priebehu liečebného obdobia ($p < 0,0001$). Všetky sekundárne analýzy a analýza citlivosti primárneho koncového ukazovateľa a všetkých sekundárnych koncových ukazovateľov preukázali superioritu dabigatran-etexilátu voči placebo.

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

Tabuľka 29: Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (VTE je kombináciou DVT a/alebo PE) do konca obdobia po liečbe v štúdií RE-SONATE

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

Klinické skúšania prevencie trombembólie u pacientov s umelými náhradami srdcových chlopní

Štúdia fázy II skúmala dabigatran-etexilát a warfarín u celkovo 252 pacientov po nedávnej kardiochirurgickej výmene chlopni mechanickými náhradami (t.j. počas ich aktuálneho pobytu v nemocnici) a u pacientov, ktorí dostali mechanickú náhradu srdcovej chlopne viac ako pred tromi mesiacmi. Bolo zistených viac trombembolických príhod (prevažne cievna mozgová príhoda a symptomatická/asymptomatická trombóza umelej srdcovej chlopne) a viac príhod krvácania s dabigatran-etexilátom než s warfarínom. U pacientov tesne po chirurgickom výkone sa prejavilo veľké krvácanie prevažne ako hemoragická perikardiálna efúzia, a to hlavne u pacientov, ktorí začali užívať dabigatran-etexilát krátko (t.j. na 3. deň) po kardiochirurgickej výmene chlopňových náhrad.

Pediatrická populácia

Klinické skúšania prevencie VTE po veľkom chirurgickom výkone náhrady kĺbu

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

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Pradaxou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v indikácii primárnej prevencie VTE u pacientov, ktorí podstúpili elektívnu celkovú chirurgickú náhradu bedrového kĺbu alebo celkovú chirurgickú náhradu kolena a v indikácii prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s NVAF (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov

Štúdia DIVERSITY sa vykonala na preukázanie účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu v porovnaní so štandardnou starostlivosťou pri liečbe VTE u pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 18 rokov. Štúdia bola navrhnutá ako otvorená, randomizovaná štúdia pre preukázanie porovnateľnosti (non-inferiorita) s paralelnými skupinami. Pacienti zaradení do štúdie boli randomizovaní podľa schémy 2:1 buď na liekovú formu dabigatran-etexilátu vhodnú pre ich vek (kapsuly, obalený granulát alebo perorálny roztok) (dávky upravené podľa veku a telesnej hmotnosti) alebo štandardnú starostlivosť pozostávajúcu z heparínov s nízkou molekulárnou hmotnosťou

(LMWH) alebo antagonistov vitamínu K (VKA) alebo fondaparinuxu (1 pacient vo veku 12 rokov). Primárnym koncovým ukazovateľom bol kombinovaný koncový ukazovateľ pacientov s kompletným rozpustením trombu, bez rekurentného VTE a bez mortality súvisiacej s VTE. Kritériá nezariadenia do štúdie zahŕňali aktívnu meningitídu, encefalitídu a intrakraniálny absces.

Randomizovaných bolo celkom 267 pacientov. Z týchto pacientov bolo 176 pacientov liečených dabigatran-etexilátom a 90 pacientov štandardnou starostlivosťou (1 randomizovaný pacient sa neliečil). 168 pacientov bolo vo veku od 12 do menej ako 18 rokov, 64 pacientov bolo vo veku od 2 do menej ako 12 rokov a 35 pacientov bolo mladších ako 2 roky.

Z 267 randomizovaných pacientov splnilo kritériá kombinovaného primárneho koncového ukazovateľa (kompletné rozpustenie trombu, bez rekurentného VTE a bez mortality súvisiacej s VTE) 81 pacientov (45,8 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a 38 pacientov (42,2 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou. Zodpovedajúci rozdiel v tejto miere výskytu preukázal porovnateľnosť dabigatran-etexilátu so štandardnou starostlivosťou. Konzistentné výsledky sa vo všeobecnosti pozorovali vo všetkých podskupinách: nevyskytli sa významné rozdiely v účinkoch liečby pre podskupiny rozdelené podľa veku, pohlavia, regiónu a prítomnosti určitých rizikových faktorov. Pre 3 rôzne vekové vrstvy boli podiely pacientov, ktorí splnili primárny koncový ukazovateľ v skupinách s dabigatran-etexilátom a štandardnou starostlivosťou, v uvedenom poradí 13/22 (59,1 %) a 7/13 (53,8 %) pre pacientov od narodenia do < 2 rokov, 21/43 (48,8 %) a 12/21 (57,1 %) pre pacientov vo veku od 2 do < 12 rokov a 47/112 (42,0 %) a 19/56 (33,9 %) pre pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov.

Priznané veľké krvácania sa hlásili u 4 pacientov (2,3 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a u 2 pacientov (2,2 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou. V čase do výskytu prvej príhody veľkého krvácania nebol žiadny štatisticky významný rozdiel. 38 pacientov (21,6 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a 22 pacientov (24,4 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou malo akúkoľvek priznanú príhodu krvácania, pričom väčšina z nich bola kategorizovaná ako malé krvácanie. Kombinovaný koncový ukazovateľ priznanej príhody veľkého krvácania (*Major Bleeding Event*, MBE) alebo klinicky relevantného, nie veľkého (*Clinically Relevant Non-Major*, CRNM) krvácania (pri liečbe) sa hlásil u 6 pacientov (3,4 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a u 3 pacientov (3,3 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou.

Na vyhodnotenie bezpečnosti dabigatran-etexilátu pri prevencii rekurentného VTE u pediatrických pacientov od narodenia do menej ako 18 rokov sa vykonala otvorená, multicentrická štúdia fázy III s jednoskupinovou, prospektívnou bezpečnostnou kohortou (1160.108). Do štúdie mohli byť zaradení pacienti, ktorí vyžadovali ďalšiu antikoagulačnú liečbu z dôvodu prítomnosti klinických rizikových faktorov po ukončení úvodnej liečby potvrdenej VTE (trvajúcej aspoň 3 mesiace) alebo po ukončení štúdie DIVERSITY. Vhodní pacienti dostávali dávky liekovej formy dabigatran-etexilátu vhodnej pre ich vek (kapsuly, obalený granulát alebo perorálny roztok) upravené podľa veku a telesnej hmotnosti, až kým sa klinický rizikový faktor nevyriešil alebo až po dobu 12 mesiacov. Primárne koncové ukazovatele štúdie zahŕňali rekurenciu VTE, veľké a malé príhody krvácania a mortalitu (celkovú a súvisiacu s trombotickou alebo trombembolickou príhodou) v 6. a 12. mesiaci. Výsledky boli hodnotené nezávislou, zaslepenou hodnotiacou komisiou.

Do štúdie bolo zaradených celkom 214 pacientov, spomedzi ktorých bolo 162 pacientov vo vekovej vrstve 1 (vo veku od 12 do menej ako 18 rokov), 43 pacientov vo vekovej vrstve 2 (vo veku od 2 do menej ako 12 rokov) a 9 pacientov vo vekovej vrstve 3 (od narodenia do veku menej ako 2 roky). Počas obdobia liečby mali 3 pacienti (1,4 %) potvrdenú priznanú rekurentnú VTE do 12 mesiacov po začatí liečby. Potvrdené priznané príhody krvácania počas obdobia liečby sa hlásili u 48 pacientov (22,5 %) do prvých 12 mesiacov. Väčšina príhod krvácania boli malé krvácania. U 3 pacientov (1,4 %) sa potvrdená priznaná veľká príhoda krvácania vyskytla do prvých 12 mesiacov. U 3 pacientov (1,4 %) sa potvrdené priznané CRNM krvácanie hlásilo do prvých 12 mesiacov. Počas liečby nedošlo k žiadnym úmrtiam. Počas obdobia liečby sa u 3 pacientov (1,4 %) vyvinul posttrombotický syndróm (PTS) alebo sa u nich vyskytlo zhoršenie PTS do prvých 12 mesiacov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dabigatran-etexilát sa po perorálnom podaní rýchlo a kompletne konvertuje na dabigatran, čo je aktívna forma v plazme. Hydrolytické štiepenie prekursora dabigatran-etexilátu na aktívny dabigatran katalyzované esterázou je predominantnou metabolickou reakciou. Absolútna biologická dostupnosť

dabigatranu po perorálnom podaní Pradaxy bola približne 6,5 %. Farmakokinetický profil dabigatranu v plazme po perorálnom podaní Pradaxy u zdravých dobrovoľníkov je charakterizovaný rýchlym vzostupom plazmatických koncentrácií s C_{max} dosiahnutým v priebehu 0,5 a 2,0 hodín od podania.

Absorpcia

Štúdia hodnotiaca pooperačnú absorpciu dabigatran-etexilátu 1-3 hodiny po chirurgickom výkone preukázala relatívne pomalú absorpciu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi, ktorá mala pravidelný profil plazmatických koncentrácií v čase bez vysokých maximálnych hodnôt plazmatických koncentrácií. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahli 6 hodín po podaní v pooperačnom období kvôli spolupôsobiacim faktorom, ako sú anestézia, GI paréza a vplyvy chirurgického výkonu nezávisle od perorálnej liekovej formy. Ďalšia štúdia preukázala, že pomalá a oneskorená absorpcia je obvykle prítomná len v deň chirurgického výkonu. V nasledujúcich dňoch je absorpcia dabigatranu rýchla s maximálnymi plazmatickými koncentraciami dosiahnutými 2 hodiny po podaní lieku.

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

C_{max} a AUC boli úmerné dávke.

Perorálna biologická dostupnosť sa môže zvýšiť o 75 % po podaní jednej dávky a 37 % v rovnovážnom stave v porovnaní s referenčnou liekovou formou kapsuly, keď sa pelety užijú bez hydroxypropylmetylcelulóзовého (HPMC) obalu kapsuly. Preto sa v klinickej praxi vždy musí dbať na zachovanie celistvosti HPMC kapsuly, aby sa predišlo neúmyselne zvýšenej biologickej dostupnosti dabigatran-etexilátu (pozri časť 4.2).

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

Plazmatické koncentrácie dabigatranu preukázali biexponenciálny pokles s priemerným terminálnym polčasom 11 hodín u zdravých starších jedincov. Po opakovanom podávaní sa pozoroval terminálny polčas asi 12-14 hodín. Polčas bol nezávislý od dávky. Pri poruche funkcie obličiek sa polčas predlžil, ako je uvedené v tabuľke 30.

Osobitné populácie

Obličková nedostatočnosť

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

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

Tabuľka 30: Polčas celkového dabigatranu u zdravých jedincov a jedincov s poruchou funkcie obličiek.

Rýchlosť glomerulárnej filtrácie (CrCl,) [ml/min]	Geometrický priemer (gCV %; rozsah) polčas [h]
> 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
> 50-≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
> 30-≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Dodatočne sa v prospektívnej, otvorenej, randomizovanej farmakokinetickej štúdii vyhodnocovala expozícia dabigatranu (pri minimálnej a maximálnej koncentrácii) u pacientov s nevalvulárnou fibráciou predsiení (NVAf) so závažnou poruchou funkcie obličiek (definovanou ako klírens kreatinínu [CrCl] 15-30 ml/min), ktorí dostávali 75 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne. Výsledkom tohto režimu bol geometrický priemer minimálnej koncentrácie 155 ng/ml (gCV 76,9 %), meraný tesne pred podaním ďalšej dávky, a geometrický priemer maximálnej koncentrácie 202 ng/ml (gCV 70,6 %), meraný dve hodiny po podaní poslednej dávky.

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

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

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

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

Starší pacienti

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Telesná hmotnosť

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

Pohlavie

V štúdiách primárnej prevencie VTE bola expozícia liečiva asi o 40 % až 50 % vyššia u pacientiek, ale úprava dávky sa neodporúča. U žien s fibriláciou predsiení boli v priemere o 30 % vyššie minimálne koncentrácie a koncentrácie po podaní dávky. Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Etnický pôvod

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

Pediatrická populácia

Perorálne podávanie dabigatran-etexilátu podľa dávkovacieho algoritmu viedlo k expozícii v rámci rozsahu pozorovaného u dospelých s DVT/PE. Na základe súhrnnej analýzy farmakokinetických údajov zo štúdií DIVERSITY a 1160.108 boli pozorované geometrické priemerné minimálne expozície 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml a 99,1 ng/ml pre 0 až < 2 -ročných, 2 až < 12 -ročných a 12 až < 18 -ročných pacientov s VTE, v uvedenom poradí.

Farmakokinetické interakcie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

V štúdiu toxicity vykonanej na mladých potkanoch kmeňa Han Wistar sa mortalita spájala s príhodami krvácania pri podobných expozíciách, pri akých sa krvácanie pozorovalo u dospelých zvierat. U dospelých aj mladých potkanov sa mortalita považovala za súvisiacu s vystupňovanou farmakologickou aktivitou dabigatranu v spojení s pôsobením mechanických síl počas podávania a manipulácie. Údaje zo štúdie toxicity u mladých potkanov nenaznačovali zvýšenú citlivosť na toxicitu, ani žiadnu toxicitu špecifickú pre mladé zvieratá.

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

Dabigatran, aktívna zložka dabigatran-etexilátmesilátu, je v životnom prostredí stabilný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

kyselina vínna
arabská guma
hypromelóza
dimetikón 350
mastenec
hydroxypropylcelulóza

Obal kapsuly

karagénan
chlorid draselný
oxid titaničitý
indigokarmín
hypromelóza

Tlačiarenská čerň

šelak
čierny oxid železitý
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blister a fľaška

3 roky

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaška

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Perforované, hliníkové, jednodávkové blistre obsahujúce 10 × 1 tvrdú kapsulu. Každá škatuľka obsahuje 10, 30 alebo 60 tvrdých kapsúl.

Viacpočetné balenie obsahuje 3 balenia obsahujúce 60 × 1 tvrdú kapsulu (180 tvrdých kapsúl). Každé jednotlivé balenie viacpočetného balenia obsahuje 6 perforovaných, hliníkových, jednodávkových blistrov obsahujúcich 10 × 1 tvrdú kapsulu.

Viacpočetné balenie obsahuje 2 balenia obsahujúce 50 × 1 tvrdú kapsulu (100 tvrdých kapsúl). Každé jednotlivé balenie viacpočetného balenia obsahuje 5 perforovaných, hliníkových, jednodávkových blistrov obsahujúcich 10 × 1 tvrdú kapsulu.

Perforované, hliníkové, jednodávkové, biele blistre obsahujúce 10 × 1 tvrdú kapsulu. Každá škatuľka obsahuje 60 tvrdých kapsúl.

Polypropylénová fľaška so skrutkovacím viečkom obsahuje 60 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri vyberaní kapsúl Pradaxy z blistra treba dodržiavať nasledovné pokyny:

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

Pri vyberaní tvrdej kapsuly z fľašky treba dodržiavať nasledovné pokyny:

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. marca 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 150 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Kapsuly s bledomodrým nepriehľadným viečkom a bielym nepriehľadným telom veľkosti 0 (približne 22 × 8 mm) naplnené žltkastými peletami. Viečko kapsuly je označené symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim, telo „R150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Liečba žilových trombembolických príhod (VTE) a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov od chvíle, keď je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo, do veku menej ako 18 rokov.

Vhodné formy dávkovania podľa veku, pozri časť 4.2.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pradaxa kapsuly sa môžu používať u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 8 rokov a starších, ktorí sú schopní prehltnúť celé kapsuly. Pradaxa obalený granulát sa môže používať u detí vo veku menej ako 12 rokov hneď, ako je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo.

Pri zmene liekových foriem môže byť potrebné upraviť predpísanú dávku. Dávka uvedená v príslušnej tabuľke dávkovania liekovej formy sa má predpísať na základe telesnej hmotnosti a veku dieťaťa.

Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi
Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE)

Odporúčané dávky dabigatran-etexilátu pri indikáciách SPAF, DVT a PE sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Dávky odporúčané pri SPAF, DVT a PE

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

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

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

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby dabigatran-etexilátom

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

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

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

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

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

Dĺžka používania

Dĺžka používania dabigatran-etexilátu pri indikáciách SPAF, DVT a PE je uvedená v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Dĺžka používania pri SPAF a DVT/PE

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

Vynechaná dávka

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

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

Vysadenie dabigatran-etexilátu

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

Prechod z liečby

Dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

Pred prechodom z liečby dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 12 hodín od podania poslednej dávky (pozri časť 4.5).

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu dabigatran-etexilátom:

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

Dabigatran-etexilátom na antagonisty vitamínu K (VKA):

Začiatok podávania VKA sa má upraviť na základe CrCl nasledovne:

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

Keďže dabigatran-etexilát môže mať vplyv na medzinárodný normalizovaný pomer (*international normalized ratio*, INR), INR bude lepšie odrážať účinok VKA až po minimálne 2 dňoch od ukončenia užívania dabigatran-etexilátu. Dovtedy sa majú hodnoty INR interpretovať s opatrnosťou.

VKA na dabigatran-etexilát:

VKA sa majú vysadiť. Dabigatran-etexilát možno podať hneď, ako je INR < 2,0.

Kardioverzia (SPAF)

Počas kardioverzie môžu pacienti ostať liečení dabigatran-etexilátom.

Katétrová ablácia pri fibrilácii predsiení (SPAF)

U pacientov liečených 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne sa môže vykonať katétrová ablácia. Liečba dabigatran-etexilátom sa nemusí prerušiť (pozri časť 5.1).

Perkutánná koronárna intervencia (PKI) so stentovaním (SPAF)

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

Osobitné populácie

Starší ľudia

Informácie o úprave dávok v tejto populácii sú uvedené v tabuľke 1 vyššie.

Pacienti s rizikom krvácania

Pacienti so zvýšeným rizikom krvácania (pozri časti 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2) sa majú dôsledne klinicky monitorovať (hľadanie prejavov krvácania lebo anémie). Po vyhodnotení možného prínosu a rizika u každého pacienta sa má podľa uváženia lekára pristúpiť k úprave dávky (pozri tabuľku 1 vyššie). Koagulačné testy (pozri časť 4.4) môžu pomôcť identifikovať pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ktoré je vyvolané nadmernou expozíciou dabigatranu. Ak sa u pacientov s vysokým rizikom krvácania zistí nadmerná expozícia dabigatranu, odporúča sa podať zníženú dávku 220 mg ako jednu 110 mg kapsulu dvakrát denne. Ak sa vyskytne klinicky významné krvácanie, liečba sa má prerušiť.

U jedincov s gastritídou, ezofagitídou alebo gastroezofageálnym refluxom možno z dôvodu zvýšeného rizika veľkého gastrointestinálneho krvácania zvážiť zníženie dávky (pozri tabuľku 1 vyššie a časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

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

U pacientov, ktorí dostávajú súbežne verapamil, sa odporúča znížiť dávku (pozri tabuľku 1 vyššie a časti 4.4 a 4.5). V tomto prípade sa majú dabigatran-etexilát a verapamil užívať v tom istom čase.

Telesná hmotnosť

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2), avšak u pacientov s telesnou hmotnosťou $< 50 \text{ kg}$ sa odporúča dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

Pohlavie

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie dabigatran-etexilátu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s NVAF.

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov

Pri liečbe VTE u pediatrických pacientov sa má liečba začať po minimálne 5 dňoch liečby parenterálnym antikoagulanciom. Pri prevencii rekurentného VTE má liečba pokračovať po predchádzajúcej liečbe.

Kapsuly dabigatran-etexilátu sa majú užívať dvakrát denne, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý deň približne v rovnaký čas. Dávkovací interval má byť podľa možnosti čo najbližšie k 12 hodinám.

Odporúčaná dávka kapsúl dabigatran-etexilátu vychádza z telesnej hmotnosti a veku pacienta, ako je uvedené v tabuľke 3. Dávka sa má v priebehu liečby upravovať podľa telesnej hmotnosti a veku.

Pre kombinácie telesnej hmotnosti a veku, ktoré nie sú uvedené v tabuľke dávkovania, nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie na dávkovanie.

Tabuľka 3: Jednotlivá dávka a celková denná dávka dabigatran-etexilátu v miligramoch (mg) podľa pacientovej telesnej hmotnosti (kg) a veku uvádzaného v rokoch.

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v rokoch		
11 až < 13	8 až < 9	75	150
13 až < 16	8 až < 11	110	220
16 až < 21	8 až < 14	110	220
21 až < 26	8 až < 16	150	300
26 až < 31	8 až < 18	150	300
31 až < 41	8 až < 18	185	370
41 až < 51	8 až < 18	220	440
51 až < 61	8 až < 18	260	520
61 až < 71	8 až < 18	300	600
71 až < 81	8 až < 18	300	600
> 81	10 až < 18	300	600

Jednotlivé dávky vyžadujúce kombinácie viac ako jednej kapsuly:

300 mg: dve 150 mg kapsuly alebo
štyri 75 mg kapsuly
260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg kapsula alebo
jedna 110 mg a dve 75 mg kapsuly
220 mg: dve 110 mg kapsuly
185 mg: jedna 75 mg a jedna 110 mg kapsula
150 mg: jedna 150 mg kapsula alebo
dve 75 mg kapsuly

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby

Pred začatím liečby sa má stanoviť odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) použitím Schwartzovho vzorca (metóda použitá na posúdenie hladiny kreatinínu sa má konzultovať v miestnom laboratóriu).

Liečba dabigatran-etexilátom u pediatrických pacientov s eGFR < 50 ml/min/1,73 m²) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Pacienti s $\text{eGFR} \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ majú byť liečení dávkou podľa tabuľky 3.

Počas liečby sa má vyhodnotiť funkcia obličiek pri určitých klinických stavoch, pri ktorých je podozrenie, že môže byť funkcia obličiek znížená alebo zhoršená (ako je hypovolémia, dehydratácia a pri určitých súbežne používaných liekoch).

Dĺžka používania

Dĺžka liečby sa má posúdiť individuálne na základe zhodnotenia prínosu a rizika.

Vynechaná dávka

Zabudnutá dávka dabigatran-etexilátu sa môže stále užiť do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou. Od 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou sa má zabudnutá dávka vynechať. Nikdy sa nesmie užiť dvojnásobná dávka, aby sa nahradili jednotlivé vynechané dávky.

Vysadenie dabigatran-etexilátu

Liečba dabigatran-etexilátom sa nemá vysadiť bez lekárskeho odporúčenia. Pacientov alebo ich opatrovateľov treba poučiť, aby sa v prípade, že sa u pacienta vyskytnú gastrointestinálne príznaky ako je dyspepsia, skontaktovali s ošetrojúcim lekárom (pozri časť 4.8).

Prechod z liečby

Dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

Pred prechodom z liečby dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 12 hodín od podania poslednej dávky (pozri časť 4.5).

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu dabigatran-etexilátom:

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

Dabigatran-etexilátom na antagonisty vitamínu K (VKA):

Pacienti majú začať liečbu VKA 3 dni pred vysadením liečby dabigatran-etexilátom.

Keďže dabigatran-etexilát môže mať vplyv na medzinárodný normalizovaný pomer (*international normalized ratio*, INR), INR bude lepšie odrážať účinok VKA až po minimálne 2 dňoch od ukončenia užívania dabigatran-etexilátu. Dovtedy sa majú hodnoty INR interpretovať s opatrnosťou.

VKA na dabigatran-etexilát:

VKA sa majú vysadiť. Dabigatran-etexilát možno podať hneď, ako je $\text{INR} < 2,0$.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie.

Kapsuly sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla. Kapsuly sa majú prehltnúť v celku a zapiť pohárom vody, aby sa uľahčil prechod do žalúdka.

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) u dospelých pacientov
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u pediatrických pacientov
- Aktívne klinicky významné krvácanie.

- Lézie alebo stavy, ak sa považujú za významný rizikový faktor veľkého krvácania. Toto môže zahŕňať súčasné alebo nedávne gastrointestinálne vrede, prítomnosť zhubných nádorov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo miechy, nedávny chirurgický výkon na mozgu, mieche alebo očiach, nedávna intrakraniálna hemorágia, známe ezofageálne varixy alebo pri podozrení na nich, arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.
- Súbežná liečba akýmkoľvek inými antikoagulanciami napr. nefrakciovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxaban, apixaban atď.) s výnimkou špecifických situácií. Sú to zmeny antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) v prípade podávania takých dávok UFH, aké sú potrebné na udržanie priechodnosti centrálného venózneho alebo artériového katétra, alebo v prípade podávania UFH počas katérovej ablácie pri fibrilácii predsieni (pozri časť 4.5).
- Porucha funkcie pečene alebo ochorenie pečene s očakávaným vplyvom na prežitie.
- Súbežná liečba nasledovnými silnými inhibítormi P-gp: systémovo podávaným ketokonazolom, cyklosporínom, itakonazolom, dronedarónom a fixnou kombináciou glekapreviru/pibrentasviru (pozri časť 4.5).
- Pacienti s umelými náhradami srdcových chlopní vyžadujúci antikoagulačnú liečbu (pozri časť 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko hemorágie

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

V prípadoch život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania u dospelých pacientov, keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku dabigatranu, je k dispozícii antidotum idarucizumab. Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou. Pre dospelých pacientov sú ďalšími možnosťami podanie čerstvej plnej krvi alebo čerstvej zmrazenej plazmy, koncentráta koagulačného faktora (aktivovaného alebo neaktivovaného), koncentrátov rekombinantného faktora VIIa alebo trombocytov (pozri tiež časť 4.9).

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

Rizikové faktory

Tabuľka 4 sumarizuje faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania.

Tabuľka 4: Faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania

	Rizikový faktor
Farmakodynamické a kinetické faktory	Vek $\geq$ 75 rokov
Faktory, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny dabigatranu	<u>Závažné:</u> • Stredne závažná porucha funkcie obličiek u dospelých pacientov (30-50 ml/min CrCl) • Silné inhibítory P-gp (pozri časť 4.3 a 4.5) • Súbežná liečba miernym až stredne silným inhibítorom P-gp (napr. amiodarón, verapamil, chinidín a tikagrelor, pozri časť 4.5) <u>Menej závažné:</u> • Nízka telesná hmotnosť (< 50 kg) u dospelých pacientov
Farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5)	• ASA a iné inhibítory agregácie trombocytov, napr. klopido-rel • NSAID • SSRI alebo SNRI • Iné lieky, ktoré môžu narušiť hemostázu
Ochorenia / zákroky s osobitnými rizikami krvácania	• Vrodené alebo získané poruchy zrážavosti • Trombocytopenia alebo funkčné poruchy trombocytov • Nedávna biopsia, veľká trauma • Bakteriálna endokarditída • Ezofagitída, gastritída alebo gastroezofageálny reflux

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

Súbežné používanie dabigatran-etexilátu s inhibítormi P-gp sa u pediatrických pacientov neskúmalo, môže to však zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 4.5).

Bezpečnostné opatrenia a liečba hemoragického rizika

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

Posúdenie prínosu a rizika

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

Pre pediatrických pacientov s rizikovými faktormi vrátane pacientov s aktívnou meningitídou, encefalitídou a intrakraniálnym abscesom (pozri časť 5.1) sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje. U týchto pacientov sa má dabigatran-etexilát podať, len ak očakávaný prínos prevyšuje riziko krvácania.

Dôsledné klinické sledovanie

Počas celej liečby sa odporúča dôsledné sledovanie prejavov krvácania alebo anémie, najmä pri kombinácii rizikových faktorov (pozri tabuľku 4 vyššie). Zvýšená opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu s verapamilom, amiodarónom, chinidínom alebo klaritromycínom (inhibítory P-gp), obzvlášť v prípade výskytu krvácania u pacientov so zníženou funkciou obličiek (pozri časť 4.5).

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

Ukončenie liečby dabigatran-etexilátom

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

Ak sa vyskytne závažné krvácanie, liečba sa musí prerušiť, treba zistiť príčinu krvácania a u dospelých pacientov sa môže zvážiť použitie antidota (idarucizumab). Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou.

Použitie inhibítorov protónovej pumpy

Na prevenciu gastrointestinálneho krvácania možno zvážiť podávanie inhibítora protónovej pumpy (*proton-pump inhibitor*, PPI). V prípade pediatrických pacientov sa musia dodržiavať odporúčania lokálnych informácií o lieku pre inhibítory protónovej pumpy.

Laboratórne koagulačné parametre

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

Dilučný trombínový čas (dTT), ekarínový koagulačný čas (ECT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) môžu poskytnúť užitočné informácie, no vzhľadom na variabilitu medzi testami sa výsledky majú interpretovať opatrne (pozri časť 5.1).

U pacientov užívajúcich dabigatran-etexilát je test medzinárodného normalizovaného pomeru (*international normalized ratio*, INR) nespoľahlivý a hlásili sa falošne pozitívne zvýšenia INR. Preto sa testy INR nemajú vykonávať.

Tabuľka 5 znázorňuje hranice testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie u dospelých pacientov, ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania. Príslušné hranice pre pediatrických pacientov nie sú známe (pozri časť 5.1).

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

Test (v čase minimálnej koncentrácie)	Indikácia
	SPAF a DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-násobok hornej hranice normy]	> 3
aPTT [x-násobok hornej hranice normy]	> 2
INR	Nemá sa robiť

Použitie fibrinolytických liekov na liečbu akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody

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

Chirurgický výkon a zákroky

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

Počas kardioverzie môžu pacienti ostať liečení dabigatran-etexilátom. Liečba dabigatran-etexilátom (150 mg dvakrát denne) sa u pacientov podstupujúcich katéetrovú abláciu pri fibrilácii predsiení nemusí prerušiť (pozri časť 4.2).

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

Akútne chirurgické výkony alebo akútne vyšetrenia

Podávanie dabigatran-etexilátu sa má dočasne prerušiť. Keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku, je pre dospelých pacientov k dispozícii antidotum dabigatranu (idarucizumab). Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu neboli u pediatrických pacientov stanovené. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou.

Zvrátenie účinku liečby dabigatranom vystavuje pacientov trombotickému riziku, ktoré spôsobuje ich základné ochorenie. Liečba dabigatran-etexilátom sa môže opätovne začať 24 hodín od podania idarucizumabu, ak je pacient klinicky stabilný a ak sa dosiahla adekvátne hemostáza.

Subakútny chirurgický výkon/zárok

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

Elektívne chirurgické výkony

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

Tabuľka 6 sumarizuje zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre dospelých pacientov.

Tabuľka 6: Zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre dospelých pacientov

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

Zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre pediatrických pacientov sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre pediatrických pacientov

Funkcia obličiek (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Pred elektívnym chirurgickým výkonom ukončíte liečbu dabigatranom
> 80	24 hodín pred
50 – 80	2 dni pred
< 50	Títo pacienti sa neskúmali (pozri časť 4.3).

Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia

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

Riziko spinálnych alebo epidurálnych hematómov sa môže zvýšiť v prípadoch traumatických alebo opakovaných punkcií a predĺženým používaním epidurálnych katétrov. Po odstránení katétra má pred podaním prvej dávky dabigatran-etexilátu uplynúť interval minimálne 2 hodín. Títo pacienti si vyžadujú častejšie sledovanie neurologických prejavov a príznakov spinálnych alebo epidurálnych hematómov.

Pooperačná fáza

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

Pacienti s rizikom krvácania alebo pacienti s rizikom nadmernej expozície, najmä pacienti so zníženou funkciou obličiek (pozri aj tabuľku 4) sa majú liečiť s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.1).

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

U týchto pacientov sú dostupné obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu, preto sa majú liečiť s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

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

Interakcia s induktormi P-gp

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je dabigatran-etexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojití pozitívni (na lupus-antikoagulant, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Infarkt myokardu (IM)

Vo fáze III štúdie RE-LY (SPAF, pozri časť 5.1) bola celková miera výskytu IM 0,82, 0,81 a 0,64 % / rok pre dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denne, dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denne a warfarín, v uvedenom poradí, zvýšenie relatívneho rizika pre dabigatran bolo 29 % a 27 % v porovnaní s warfarínom. Bez ohľadu na liečbu sa v nasledovných podskupinách s podobným relatívnym rizikom pozorovalo najvyššie absolútne riziko IM: pacienti s predchádzajúcim IM, pacienti ≥ 65 rokov s diabetes mellitus alebo koronárnym arteriálnym ochorením, pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory < 40 % a pacienti so stredne závažnou dysfunkciou obličiek. Ďalej sa zvýšené riziko IM pozorovalo u pacientov, ktorí súbežne užívali ASA plus klopidoogrel alebo samotný klopidoogrel.

V troch aktívne kontrolovaných štúdiách DVT/PE fázy III sa hlásila vyššia miera výskytu IM u pacientov, ktorí dostávali dabigatran-etexilát, než u tých, ktorí dostávali warfarín: 0,4 % voči 0,2 % v krátkodobých štúdiách RE-COVER a RE-COVER II; a 0,8 % voči 0,1 % v dlhodobom klinickom skúšaní RE-MEDY. V tejto štúdii bolo zvýšenie štatisticky významné ($p = 0,022$).

V štúdii RE-SONATE, ktorá porovnávala dabigatran-etexilát s placebom, bola miera výskytu IM 0,1 % u pacientov, ktorí dostávali dabigatran-etexilát a 0,2 % u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Pacienti s aktívnym nádorom (DVT/PE, pediatrické VTE)

U pacientov s DVT/PE a aktívnym nádorom nebola účinnosť a bezpečnosť stanovená. Údaje o účinnosti a bezpečnosti u pediatrických pacientov s aktívnym nádorom sú obmedzené.

Pediatrická populácia

U niektorých veľmi špecifických pediatrických pacientov, napr. pacientov s ochorením tenkého čreva, pri ktorom môže byť ovplyvnená absorpcia, sa má zvážiť používanie antikoagulancia podávaného parenterálnou cestou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s transportérmi

Dabigatran-etexilát je substrát pre efluxný transportér P-gp. Predpokladá sa, že súbežné podávanie inhibítorov P-gp (pozri tabuľku 8) bude mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie dabigatranu.

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

Tabuľka 8: Interakcie s transportérmi

<u>Inhibítory P-gp</u>	
<i>Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zvýšil po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu na 2,38-násobok a C_{max} na 2,35-násobok, a po viacnásobnom podaní ketokonazolu 400 mg perorálne raz denne na 2,53-násobok a 2,49-násobok.
Dronedarón	Keď sa dabigatran-etexilát a dronedarón podávali v tom istom čase, celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu po opakovanom podávaní 400 mg dronedarónu dvakrát denne sa zvýšili na asi 2,4-násobok a C_{max} na 2,3-násobok, a po jednorazovej dávke 400 mg na asi 2,1-násobok a 1,9-násobok.
Itrakonazol, cyklosporín	Na základe výsledkov <i>in vitro</i> možno očakávať podobný účinok ako pri ketokonazole.
Glekaprevir/pibrentasvir	Súbežné používanie dabigatran-etexilátu s fixnou kombináciou inhibítorov P-gp glekapreviru/pibrentasviru preukázateľne zvyšuje expozíciu dabigatranu a môže zvyšovať riziko krvácania.
<i>Súbežné používanie sa neodporúča</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> sa zistilo, že takrolimus má porovnateľnú úroveň inhibičného

	účinku na P-gp, aká bola pozorovaná pri itrakonazole a cyklosporíne. Dabigatran-etexilát v kombinácii s takrolimom nebol klinicky skúmaný. Avšak obmedzené klinické údaje s iným P-gp substrátom (everolimus) naznačujú, že inhibícia P-gp takrolimom je slabšia ako tá, aká sa zistila pri silných P-gp inhibítoroch.
<i>Pri súbežnom používaní je potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časti 4.2 a 4.4)</i>	
Verapamil	Keď sa dabigatran-etexilát (150 mg) podával súbežne s perorálnou formou verapamilu, C_{max} a AUC dabigatranu sa zvýšili, no rozsah tejto zmeny sa líši v závislosti od času podania a liekovej formy verapamilu (pozri časti 4.2 a 4.4). Najväčšie zvýšenie expozície dabigatranu sa pozorovalo pri podaní prvej dávky verapamilu s okamžitým uvoľňovaním, ktorá sa podala jednu hodinu pred užitím dabigatran-etexilátu (zvýšenie C_{max} približne na 2,8-násobok a AUC približne na 2,5-násobok). Účinok sa postupne znižoval pri podávaní verapamilu s predĺženým uvoľňovaním (zvýšenie C_{max} približne na 1,9-násobok a AUC približne na 1,7-násobok) alebo s podaním viacnásobnej dávky verapamilu (C_{max} zvýšená približne na 1,6-násobok a AUC približne na 1,5-násobok). Pri podaní verapamilu 2 hodiny po podaní dabigatran-etexilátu sa nepozorovali žiadne významné interakcie (zvýšenie C_{max} približne na 1,1-násobok a AUC približne na 1,2-násobok). Toto sa vysvetľuje ukončenou absorpciou dabigatranu po 2 hodinách.
Amiodarón	Pri súbežnom podaní dabigatran-etexilátu s jednorazovou perorálnou dávkou 600 mg amiodarónu sa rozsah a rýchlosť vstrebávania amiodarónu a jeho aktívneho metabolitu DEA významne nemenili. AUC dabigatranu sa zvýšila približne na 1,6-násobok a C_{max} na 1,5-násobok. Vzhľadom na dlhý polčas amiodarónu môže existovať možnosť interakcie aj týždeň po vysadení amiodarónu (pozri časti 4.2 a 4.4).
Chinidín	Chinidín sa podával ako 200 mg dávka každé dve hodiny až do dosiahnutia celkovej dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát sa podával dvakrát denne v priebehu troch po sebe nasledujúcich dní, na 3. deň buď s chinidínom, alebo bez chinidínu. $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu sa pri súbežnom podávaní chinidínu zvýšila v priemere na 1,53-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,56-násobok (pozri časti 4.2 a 4.4).
Klaritromycín	Po podaní klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) zdravým dobrovoľníkom súbežne s dabigatran-etexilátom sa pozorovalo zvýšenie AUC približne na 1,19-násobok a C_{max} približne na 1,15-násobok.
Tikagrelor	Ak sa podala jednorazová dávka 75 mg dabigatran-etexilátu súbežne so záťažovou dávkou 180 mg tikagreloru, AUC dabigatranu sa zvýšila na 1,73-násobok a C_{max} na 1,95-násobok. Po opakovaných dávkach tikagreloru 90 mg dvakrát denne sa zvýšila expozícia dabigatranu na 1,56-násobok pre C_{max} a na 1,46-násobok pre AUC. Súbežné podávanie záťažovej dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážnom stave) zvýšilo $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu na 1,49-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,65-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu. Ak sa podala záťažová dávka 180 mg tikagreloru 2 hodiny po 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážnom stave), zvýšenie $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu sa znížilo na 1,27-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,23-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu. Začatie liečby užitím záťažovej dávky tikagreloru sa odporúča takto časovo oddeliť.

	Súbežné podávanie 90 mg tikagreloru dvakrát denne (udržiavacia dávka) so 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravenú $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu na 1,26-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,29-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu.
Posakonazol	Posakonazol takisto do určitej miery inhibuje P-gp, ale nebol klinicky skúmaný. Pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu a posakonazolu je potrebná zvýšená opatrnosť.
<u>Induktory P-gp</u>	
<i>Súbežnému používaniu sa má vyhnúť</i>	
napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepín alebo fenytoín	Predpokladá sa, že súbežné podanie bude mať za následok zníženie koncentrácie dabigatranu. Premedikácia skúšobným induktorom rifampicínom v dávke 600 mg raz denne počas 7 dní znížila celkové maximálne koncentrácie dabigatranu o 65,5 % a celkovú expozíciu o 67 %. Indukčný účinok sa znížil, následkom čoho sa expozícia dabigatranu priblížila k referenčnej hodnote na 7. deň po ukončení liečby rifampicínom. Po ďalších 7 dňoch sa nepozorovalo žiadne ďalšie zvýšenie biologickej dostupnosti,
<u>Inhibítory proteázy, ako je ritonavir</u>	
<i>Súbežné používanie sa neodporúča</i>	
napr. ritonavir a jeho kombinácie s inými proteázovými inhibítormi	Inhibítory proteázy ovplyvňujú P-gp (buď ako inhibítor alebo ako induktor). Neskúmali sa, a preto sa neodporúča liečba týmito liekmi súbežne s dabigatran-etexilátom.
<u>Substráty P-gp</u>	
Digoxín	V štúdií vykonanej na 24 zdravých osobách pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu s digoxínom sa nepozorovali zmeny digoxínu a žiadne klinicky významné zmeny expozície dabigatranu.

Antikoagulanciá a antiagregačné lieky

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

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

UFN možno podať v dávkach potrebných na udržanie priechodnosti centrálného venózneho alebo

artériového katétra, alebo počas katérovej ablácie pri fibrilácii predsiení (pozri časť 4.3).

Tabuľka 9: Interakcie s antikoagulanciami a antiagregačnými liekmi

NSAID	NSAID podávané na krátkodobú analgéziu neukázali súvislosť so zvýšeným rizikom krvácania, ak sa podávali v kombinácii s dabigatran-etexilátom. Pri chronickom používaní NSAID v štúdií RE-LY sa zvýšilo riziko krvácania o približne 50 % pri dabigatran-etexiláte aj warfaríne.
Klopidogrel	U mladých, zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia nevedlo súbežné podávanie dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k ďalšiemu predĺženiu časov kapilárneho krvácania v porovnaní s monoterapiou klopidogrelom. Okrem toho $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulácia meraná ako účinok dabigatranu alebo inhibícia agregácie trombocytov meraná ako účinok klopidogrelu zostali pri porovnaní s kombinovanou liečbou príslušnými monoterapiami v podstate nezmenené. Zátťažová dávka 300 mg alebo 600 mg klopidogrelu zvýšila $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu o približne 30-40 % (pozri časť 4.4).
ASA	Súbežné podávanie ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne môže zvýšiť riziko akéhokoľvek krvácania z 12 % na 18 % po užití 81 mg ASA a na 24 % po 325 mg ASA (pozri časť 4.4).
LMWH	Súbežné použitie LMWH, ako je enoxaparín, s dabigatran-etexilátom sa špeciálne neskúmalo. Po prechode z 3-dňovej liečby 40 mg enoxaparínu s.c. jedenkrát denne sa 24 hodín po poslednej dávke enoxaparínu mierne znížila expozícia dabigatranu oproti expozícii po podaní samotného dabigatran-etexilátu (jednorazová dávka 220 mg). Vyššia aktivita anti-FXa/FIIa sa pozorovala po podaní dabigatran-etexilátu u pacientov predliečených enoxaparínom v porovnaní s tými, ktorí boli liečení samotným dabigatran-etexilátom. Predpokladá sa, že je to v dôsledku pretrvávajúceho účinku liečby enoxaparínom a nepovažuje sa to za klinicky významné. Ďalšie antikoagulačné testy sa v súvislosti s dabigatranom po predliečení enoxaparínom významne nemenili.

Ďalšie interakcie

Tabuľka 10: Ďalšie interakcie

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

Interakcie súvisiace s dabigatran-etexilátom a metabolickým profilom dabigatranu

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku sa majú vyhnúť gravidite počas liečby Pradaxou.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití Pradaxy u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

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

Dojčenie

Neexistujú klinické údaje týkajúce sa vplyvu dabigatranu na deti počas dojčenia.

Dojčenie má byť počas liečby Pradaxou ukončené.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje u ľudí.

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dabigatran-etexilát nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Dabigatran-etexilát sa hodnotil v klinických skúšaniach celkovo u približne 64 000 pacientov, z ktorých približne 35 000 pacientov bolo liečených dabigatran-etexilátom.

Celkovo 22 % pacientov s fibriláciou predsiení liečených na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie (dlhodobá liečba do 3 rokov), 14 % pacientov liečených z dôvodu DVT/PE a 15 % pacientov liečených na prevenciu DVT/PE malo nežiaduce reakcie.

Najčastejšie hlásené udalosti sú krvácania vyskytujúce sa u približne 16,6 % pacientov s fibriláciou predsiení dlhodobo liečených na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie a u 14,4 % dospelých pacientov liečených z dôvodu DVT/PE. Krvácanie sa okrem toho vyskytlo u 19,4 % pacientov v klinickom skúšaní prevencie DVT/PE RE-MEDY (dospelí pacienti) a u 10,5 %

pacientov v klinickom skúšaní prevencie DVT/PE RE-SONATE (dospelí pacienti).

Keďže skupiny pacientov liečených v troch indikáciách nie sú porovnateľné a príhody krvácania sú rozložené naprieč mnohými triedami orgánových systémov (SOC), súhrnný popis veľkých a akýchkoľvek krvácaní je rozdelený podľa indikácie a uvedený v tabuľkách 12-15 nižšie.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 11 sa uvádzajú nežiaduce reakcie identifikované zo štúdií a údajov získaných po uvedení lieku na trh v indikáciách prevencie trombembolickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení, liečby DVT/PE a prevencie DVT/PE. Sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov (*System Organ Class*, SOC) a podľa nasledujúcej konvencie o frekvencii výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 11: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov / Preferovaný termín.	Frekvencia	
	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení	Liečba DVT/PE a prevencia DVT/PE
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Anémia	Časté	Menej časté
Pokles hemoglobínu	Menej časté	Neznáme
Trombocytopenia	Menej časté	Zriedkavé
Pokles hematokritu	Zriedkavé	Neznáme
Neutropénia	Neznáme	Neznáme
Agranulocytóza	Neznáme	Neznáme
Poruchy imunitného systému		
Precitlivenosť na liečivo	Menej časté	Menej časté
Vyrážka	Menej časté	Menej časté
Svrbenie	Menej časté	Menej časté
Anafylaktická reakcia	Zriedkavé	Zriedkavé
Angioedém	Zriedkavé	Zriedkavé
Žihľavka	Zriedkavé	Zriedkavé
Bronchospazmus	Neznáme	Neznáme
Poruchy nervového systému		
Intrakraniálne krvácanie	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy ciev		
Hematóm	Menej časté	Menej časté
Krvácanie	Menej časté	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Epistaxa	Časté	Časté
Hemoptýza	Menej časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté
Bolest' brucha	Časté	Menej časté
Hnačka	Časté	Menej časté
Dyspepsia	Časté	Časté
Nauzea	Časté	Menej časté

Rektálne krvácanie	Menej časté	Časté
Hemoroidálne krvácanie	Menej časté	Menej časté
Gastrointestinálny vred vrátane ezofageálneho vredu	Menej časté	Menej časté
Gastroezofagitída	Menej časté	Menej časté
Gastroezofageálna refluxná choroba	Menej časté	Menej časté
Vracanie	Menej časté	Menej časté
Dysfágia	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Abnormálna funkcia pečene/Abnormálne pečeňové funkčné testy	Menej časté	Menej časté
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Menej časté	Menej časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Menej časté	Menej časté
Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	Zriedkavé	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Kožné krvácanie	Časté	Časté
Alopécia	Neznáme	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Hemartróza	Zriedkavé	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest		
Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematurie	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Krvácanie v mieste vpichu	Zriedkavé	Zriedkavé
Krvácanie v mieste zavedenia katétra	Zriedkavé	Zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		
Traumatické krvácanie	Zriedkavé	Menej časté
Krvácanie z miesta rezu	Zriedkavé	Zriedkavé

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Krváčavé reakcie

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

Pre dabigatran-etexilát boli hlásené známe krváčavé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a akútne renálne zlyhanie spôsobené hypoperfúziou a nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi. Preto sa má pri posudzovaní stavu u každého pacienta dostávajúceho antikoagulačnú liečbu zväziť možnosť krvácania. V prípade nekontrolovateľného krvácania je pre dospelých pacientov k dispozícii antidotum dabigatranu, idarucizumab (pozri časť 4.9).

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (SPAF)

Tabuľka 12 ukazuje príhody krvácania rozdelené na veľké a akékoľvek krvácanie v pivotnej štúdií skúmajúcej prevenciu trombembolickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení.

Tabuľka 12: Príhody krvácania v štúdií skúmajúcej prevenciu trombembolickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení

	dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denne	dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denne	warfarín
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
Veľké krvácanie	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniálne krvácanie	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Gastrointestinálne krvácanie	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Fatálne krvácanie	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Malé krvácanie	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Akékoľvek krvácanie	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

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

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

Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (liečba DVT/PE)

Tabuľka 13 ukazuje príhody krvácania v súhrnných pivotných štúdiách RE-COVER a RE-COVER II sledujúcich liečbu DVT a PE. V súhrnných štúdiách boli primárne koncové ukazovatele bezpečnosti veľké krvácanie, veľké alebo klinicky významné krvácanie a akékoľvek krvácanie významne nižšie než pri warfaríne pri nominálnej alfa hladine 5 %.

Tabuľka 13: Príhody krvácania v štúdiách RE-COVER a RE-COVER II sledujúcich liečbu DVT a PE

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

Príhody krvácania pre obe liečby sa počítali od prvého užitia dabigatran-etexilátu alebo warfarínu po ukončení parenterálnej liečby (iba perorálne obdobie liečby). Toto pokrýva všetky príhody krvácania, ktoré sa vyskytli počas liečby dabigatran-etexilátom. Zahrnuté sú všetky príhody krvácania, ktoré sa vyskytli počas liečby warfarínom okrem tých, ktoré sa vyskytli počas prekrývajúceho sa obdobia medzi warfarínom a parenterálnou liečbou.

Tabuľka 14 ukazuje príhody krvácania v pivotnej štúdii RE-MEDY sledujúcej prevenciu DVT a PE. Niektoré príhody krvácania (MBE/CRBE, akékoľvek krvácanie) boli významne nižšie pri nominálnej alfa hladine 5 % u pacientov, ktorí dostávali dabigatran-etexilát v porovnaní s tými, ktorí dostávali warfarín.

Tabuľka 14: Príhody krvácania v štúdii RE-MEDY sledujúcej prevenciu DVT a PE

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

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

Tabuľka 15 ukazuje príhody krvácania v pivotnej štúdii RE-SONATE sledujúcej prevenciu DVT a PE. Miera výskytu kombinácie MBE/CRBE a miera výskytu akéhokoľvek krvácania bol významne nižší pri nominálnej alfa hladine 5 % pacientov, ktorí dostávali placebo v porovnaní s tými, ktorí dostávali dabigatran-etexilát.

Tabuľka 15: Príhody krvácania v štúdií RE-SONATE sledujúcej prevenciu DVT a PE

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

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

Agranulocytóza a neutropénia

Počas používania dabigatran-etexilátu po schválení boli veľmi zriedkavo hlásené agranulocytóza a neutropénia. Pretože v sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené nežiaduce reakcie z populácie neurčitej veľkosti, nie je možné spoľahlivo určiť ich frekvenciu. Frekvencia hlásenia bola odhadovaná na 7 udalostí na 1 milión pacientorokov pre agranulocytózu a 5 udalostí na 1 milión pacientorokov pre neutropéniu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť dabigatran-etexilátu pri liečbe VTE a prevencii rekurentných VTE u pediatrických pacientov sa skúmala v dvoch skúšaní fázy III (DIVERSITY a 1160.108). Dabigatran-etexilátom sa liečilo celkom 328 pediatrických pacientov. Pacienti dostávali dávky upravené podľa veku a telesnej hmotnosti vo vhodnej liekovej forme dabigatran-etexilátu pre ich vek.

Vo všeobecnosti sa u detí očakáva rovnaký profil bezpečnosti ako u dospelých.

Nežiaduce reakcie sa vyskytli u celkom 26 % pediatrických pacientov liečených dabigatran-etexilátom na VTE a na prevenciu rekurentných VTE.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 16 sa uvádzajú nežiaduce reakcie identifikované zo štúdií liečby VTE a prevencie rekurentných VTE u pediatrických pacientov. Sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov (*System Organ Class*, SOC) a podľa nasledujúcej konvencie o frekvencii výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 16: Nežiaduce reakcie

	Frekvencia
Trieda orgánových systémov / Preferovaný termín.	liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Anémia	Časté
Pokles hemoglobínu	Menej časté
Trombocytopénia	Časté
Pokles hematokritu	Menej časté
Neutropénia	Menej časté
Agranulocytóza	Neznáme
Poruchy imunitného systému	
Precitlivosť na liečivo	Menej časté
Vyrážka	Časté
Svrbenie	Menej časté
Anafylaktická reakcia	Neznáme
Angioedém	Neznáme
Žihľavka	Časté
Bronchospazmus	Neznáme
Poruchy nervového systému	
Intrakraniálne krvácanie	Menej časté
Poruchy ciev	
Hematóm	Časté
Krvácanie	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Epistaxa	Časté
Hemoptýza	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Gastrointestinálne krvácanie	Menej časté
Bolesť brucha	Menej časté
Hnačka	Časté
Dyspepsia	Časté
Nauzea	Časté
Rektálne krvácanie	Menej časté
Hemoroidálne krvácanie	Neznáme
Gastrointestinálny vred vrátane ezofageálneho vredu	Neznáme
Gastroezofagitída	Menej časté
Gastroezofageálna refluxná choroba	Časté
Vracanie	Časté
Dysfágia	Menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Abnormálna funkcia pečene/Abnormálne pečeňové funkčné testy	Neznáme
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Menej časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Menej časté
Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	Časté
Hyperbilirubinémia	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Kožné krvácanie	Menej časté
Alopécia	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Hemarthróza	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematúrie	Menej časté

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Krvácanie v mieste vpichu	Neznáme
Krvácanie v mieste zavedenia katétra	Neznáme
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Traumatické krvácanie	Menej časté
Krvácanie z miesta rezu	Neznáme

Krvácavé reakcie

V dvoch skúšaní fázy III v indikácii liečby VTE a prevencie rekurentných VTE u pediatrických pacientov malo celkom 7 pacientov (2,1 %) príhodu veľkého krvácania, 5 pacientov (1,5 %) malo príhodu klinicky relevantného, nie veľkého krvácania a 75 pacientov (22,9 %) malo príhodu malého krvácania. Frekvencia výskytu príhod krvácania bola celkovo vyššia u najstaršej vekovej skupiny (12 až < 18 rokov: 28,6 %) v porovnaní s mladšími vekovými skupinami (narodenie až < 2 roky: 23,3 %; 2 až < 12 rokov: 16,2 %). Veľké alebo závažné krvácanie bez ohľadu na jeho polohu môže viesť k oslabeniu, ohrozeniu života alebo dokonca k smrteľným prípadom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Vyššie ako odporúčané dávky dabigatran-etexilátu vystavujú pacienta zvýšenému riziku krvácania.

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

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

Liečba krvácavých komplikácií

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

V prípadoch, kedy je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku dabigatranu, je pre dospelých pacientov k dispozícii špecifické antidotum (idarucizumab), ktoré antagonizuje farmakodynamický účinok dabigatranu. Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená (pozri časť 4.4).

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Dabigatran-etexilát je malá prekursorová molekula, ktorá nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu. Po perorálnom podaní sa dabigatran-etexilát rýchlo absorbuje a konvertuje sa v plazme a v pečeni hydrolýzou, ktorá je katalyzovaná esterázou, na dabigatran. Dabigatran je silný, kompetitívny, reverzibilný priamy inhibítor trombínu a je hlavnou aktívnou látkou v plazme. Keďže trombín (serínová proteáza) umožňuje konverziu fibrinogénu na fibrín počas koagulačnej kaskády, jeho inhibícia zabráňuje tvorbe trombu. Dabigatran inhibuje voľný trombín, trombín viazaný na fibrín a trombínom indukovanú agregáciu trombocytov.

Farmakodynamické účinky

In vivo a *ex vivo* štúdie na zvieratách dokázali antitrombotickú účinnosť a antikoagulačnú aktivitu dabigatranu po intravenóznom podaní a dabigatran-etexilátu po perorálnom podaní na rôznych zvieracích modeloch trombózy.

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

Kalibrovaný kvantitatívny test pre dilučný trombínový čas (dTT) poskytuje odhad plazmatickej koncentrácie dabigatranu, ktorý možno porovnať s predpokladanými plazmatickými koncentraciami dabigatranu. Má sa zväžiť dodatočný test koagulácie ako je TT, ECT alebo aPTT, ak je výsledok plazmatickej koncentrácie dabigatranu kalibrovaného dTT testu na hranici alebo pod hranicou kvantifikácie.

ECT môže poskytnúť priame meranie aktivity priamych inhibítorov trombínu.

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

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

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

Geometrický priemer vrcholových plazmatických koncentrácií dabigatranu v rovnovážnom stave meraných asi 2 hodiny po podaní 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne bol 175 ng/ml, s rozsahom 117-275 ng/ml (rozsah 25.-75. percentilu). Geometrický priemer najnižšej koncentrácie dabigatranu, meranej pri minimálnych koncentráciách ráno, na konci dávkovacieho intervalu (t.j. 12 hodín po večernej dávke 150 mg dabigatranu) bol v priemere 91,0 ng/ml, s rozsahom

61,0-143 ng/ml (rozsah 25.-75. percentilu).

U pacientov s NVAF liečených dabigatran-etexilátom 150 mg dvakrát denne na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie

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

Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE)

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Etnický pôvod

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

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

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

V štúdii RE-LY bolo randomizovaných celkovo 18 113 pacientov s priemerným vekom 71,5 roka a priemerným skóre CHADS₂ 2,1. Skupinu pacientov tvorilo 64 % mužov, 70 % belochov a 16 % Aziatov. U pacientov randomizovaných na warfarín bolo priemerné percento času v terapeutickom rozsahu (*time in therapeutic range*, TTR) (INR 2-3) 64,4 % (medián TTR 67 %).

Štúdia RE-LY potvrdila, že dabigatran-etexilát pri dávke 110 mg dvakrát denne je porovnateľný s warfarínom v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u jedincov s fibriláciou

predsiení, so znížením rizika intrakraniálneho krvácania, celkového krvácania a veľkého krvácania. Dávka 150 mg dvakrát denne významne znižuje riziko ischemickej a hemoragickej cievnnej mozgovej príhody, vaskulárnej smrti, intrakraniálneho krvácania a celkového krvácania v porovnaní s warfarínom. Pri tejto dávke bola miera výskytu veľkých krvácaní porovnateľná s warfarínom. Miera výskytu infarktu myokardu boli mierne zvýšené s dabigatran-etexilátom dvakrát denne 110 mg dvakrát denne a 150 mg dvakrát denne v porovnaní s warfarínom (pomer rizika 1,29; $p = 0,0929$ a pomer rizika 1,27; $p = 0,1240$, v uvedenom poradí). So zlepšujúcim sa monitorovaním INR sa pozorovaný prínos dabigatran-etexilátu v porovnaní s warfarínom znižuje.

Tabuľky 17-19 ukazujú detaily kľúčových výsledkov v celkovej skupine pacientov:

Tabuľka 17: Analýza prvého výskytu cievnnej mozgovej príhody alebo systémovej embolizácie (primárny koncový ukazovateľ) počas obdobia štúdie RE-LY.

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

% sa týka ročnej miery výskytu príhod

Tabuľka 18: Analýza prvého výskytu ischemickej alebo hemoragickej cievnnej mozgovej príhody počas obdobia štúdie RE-LY.

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

% sa týka ročnej miery výskytu príhod

Tabuľka 19: Analýza všetkých príčin a kardiovaskulárneho prežívania počas obdobia štúdie RE-LY.

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

% sa týka ročnej miery výskytu príhod

Tabuľky 20-21 ukazujú výsledky koncových ukazovateľov primárnej účinnosti a bezpečnosti v príslušných podskupinách pacientov:

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

Tabuľka 20: Pomer rizika a 95 % IS cievnej mozgovej príhody/systémovej embolizácie v podskupinách

Koncový ukazovateľ	dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denne voči warfarínu	dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denne voči warfarínu
Vek (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)

Pre primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti veľké krvácanie sa zistila interakcia účinku liečby a veku. Relatívne riziko krvácania pre dabigatran v porovnaní s warfarínom sa vekom zvyšovalo. Relatívne riziko bolo najvyššie u pacientov ≥ 75 rokov. Súbežné použitie antiagregancií ASA alebo klopido-grelu približne dvojnásobne zvyšuje mieru výskytu MBE pre dabigatran-etexilát aj warfarín. Nezistila sa významná interakcia účinkov liečby v podskupinách s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek a CHADS₂ skóre.

Tabuľka 21: Pomer rizika a 95 % IS veľkého krvácania v podskupinách

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

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

Predĺženie štúdie RE-LY (RELY-ABLE) prinieslo ďalšie informácie o bezpečnosti u kohorty pacientov, ktorí pokračovali s rovnakou dávkou dabigatran-etexilátu, aká im bola pridelená v klinickom skúšaní RE-LY. Pacienti boli vhodní pre klinické skúšanie RELY-ABLE vtedy, ak v čase ich poslednej návštevy počas štúdie RE-LY neukončili natrvalo skúšanú liečbu. Zaradení pacienti v trvaní až 43 mesiacov počas následného sledovania po skončení štúdie RE-LY naďalej dostávali dvojito zaslepené rovnakú dávku dabigatran-etexilátu, aká im bola náhodne pridelená v štúdiu RE-LY (celkové priemerné následné sledovanie RE-LY + RELY-ABLE 4,5 roka). Zaradených bolo 5 897 pacientov, čo predstavuje 49 % pacientov, ktorí boli pôvodne náhodne zaradení tak, aby dostávali dabigatran-etexilát v štúdiu RE-LY a 86 % pacientov vhodných pre štúdiu RELY-ABLE. Počas ďalšieho 2,5 roka liečby v RELY-ABLE, pri maximálnej expozícii v trvaní viac ako 6 rokov (celková expozícia v RELY + RELY-ABLE), sa potvrdil dlhodobý profil bezpečnosti dabigatran-etexilátu u oboch skúmaných dávok 110 mg dvakrát denne a 150 mg dvakrát denne. Nezistili sa žiadne nové skutočnosti o bezpečnosti.

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

Údaje získané z neintervenčných štúdií

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

Navyše v neintervenčnej štúdiu [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] u viac než 134 000 starších pacientov s NVAF v Spojených štátoch amerických (prispievajúcej s dobou sledovania počas liečby s viac než 37 500 pacientorokmi) bol dabigatran-etexilát (84 % pacientov liečených dávkou 150 mg dvakrát denne, 16 % pacientov liečených dávkou 75 mg dvakrát denne) spojený so zníženým rizikom ischemickej cievnej mozgovej príhody (pomer rizika 0,80, 95 % interval spoľahlivosti [IS] 0,67-0,96), intrakraniálneho krvácania (pomer rizika 0,34, IS 0,26-0,46) a mortality (miera rizika 0,86, IS 0,77-0,96) a so zvýšeným rizikom gastrointestinálneho krvácania (pomer rizika 1,28, IS 1,14-1,44) v porovnaní s warfarínom. Nezistil sa žiadny rozdiel z hľadiska výskytu veľkého

krvácania (pomer rizika 0,97, IS 0,88-1,07).

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

Pacienti podstupujúci katéetrovú abláciu pri fibrilácii predsiení

Prospektívna, randomizovaná, otvorená, multicentrická, prieskumná štúdia so zaslepeným, centrálne posudzovaným vyhodnocovaním koncového ukazovateľa (RE-CIRCUIT) sa vykonávala u 704 pacientov, ktorí boli na stabilnej antikoagulačnej liečbe. Štúdia porovnávala neprerušované podávanie 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne s neprerušovaným podávaním warfarínu upraveného podľa INR pri katéetrovej ablácii paroxysmálnej alebo pretrvávajúcej fibrilácie predsiení. Zo 704 zaradených pacientov 317 pacientov podstúpilo abláciu fibrilácie predsiení na neprerušovanom dabigatrane a 318 pacientov podstúpilo abláciu fibrilácie predsiení na neprerušovanom warfaríne. Všetci pacienti podstúpili pred katéetrovou abláciou transezofagálnu echokardiografiu (TEE). Primárny výsledok (posudzovanie veľkého krvácania podľa kritérií ISTH) sa prejavil u 5 (1,6 %) pacientov v skupine s dabigatran-etexilátom a u 22 (6,9 %) pacientov v skupine s warfarínom (rozdiel rizík -5,3 %; 95 % IS -8,4, -2,2; $P = 0,0009$). V skupine s dabigatran-etexilátom sa nevyskytla žiadna cievná mozgová príhoda/systémová embólia/TIA (v kombinácii) a v skupine s warfarínom sa od ablácie do 8 týždňov po ablácii vyskytla jedna príhoda (TIA). Táto prieskumná štúdia ukázala, že dabigatran-etexilát sa pri ablácii spája s významným znížením miery MBE v porovnaní s warfarínom upraveným podľa INR.

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

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

Incidencia primárneho koncového ukazovateľa v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 110 mg bola 15,4 % (151 pacientov) v porovnaní s 26,9 % (264 pacientov) v skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,52; 95 % IS 0,42; 0,63; $P < 0,0001$ pre porovnateľnosť a $P < 0,0001$ pre superioritu) a 20,2 % (154 pacientov) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 150 mg v porovnaní s 25,7 % (196 pacientov) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,72; 95 % IS 0,58; 0,88; $P < 0,0001$ pre porovnateľnosť a $P = 0,002$ pre superioritu). V rámci deskriptívnej analýzy bol výskyt príhod veľkého krvácania podľa TIMI (trombolýza pri infarkte myokardu) nižší v oboch skupinách s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom ako v skupine s tripletnou liečbou warfarínom: 14 príhod (1,4 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 110 mg v porovnaní s 37 príhodami (3,8 %) v skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,37; 95 % IS 0,20; 0,68; $P = 0,002$) a 16 príhod (2,1 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 150 mg v porovnaní s 30 príhodami (3,9 %) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,51; 95 % IS 0,28; 0,93; $P = 0,03$). Výskyt intrakraniálneho krvácania bol v oboch skupinách s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom nižší ako v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom: 3 príhody (0,3 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 110 mg v porovnaní s 10 príhodami (1,0 %) v skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,30; 95 % IS 0,08; 1,07; $P = 0,06$) a 1 príhoda (0,1 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 150 mg v porovnaní s 8 príhodami (1,0 %) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,12; 95 % IS 0,02; 0,98; $P = 0,047$). Incidencia

kombinovaného koncového ukazovateľa účinnosti úmrtia, trombembolických príhod (infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody alebo systémovej embólie) alebo neplánovanej revaskularizácie bola v obidvoch skupinách s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom porovnateľný so skupinou s tripletnou liečbou warfarínom (13,7 % vs. 13,4 %, v uvedenom poradí; pomer rizika 1,04; 95 % IS: 0,84; 1,29; $P = 0,0047$ pre porovnateľnosť). Medzi skupinami s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom a skupinou s tripletnou liečbou warfarínom neboli v jednotlivých zložkách koncových ukazovateľov účinnosti žiadne štatistické rozdiely.

Táto štúdia ukázala, že duálna liečba dabigatran-etexilátom a antagonistom P2Y₁₂ významne znížila riziko krvácania v porovnaní s tripletnou liečbou warfarínom, pričom u pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PKI so stentovaním, bola v prípade kombinovaných trombembolických príhod porovnateľná.

Liečba DVT a PE u dospelých (liečba DVT/PE)

Účinnosť a bezpečnosť sa skúmala v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, zdvojených štúdiách s paralelnými skupinami RE-COVER a RE-COVER II. Tieto štúdie porovnávali dabigatran-etexilát (150 mg dvakrát denne) s warfarínom (cieľové INR 2,0-3,0) u pacientov s akútnou DVT a/alebo PE. Primárnym cieľom týchto štúdií bolo stanoviť, či bol dabigatran-etexilát porovnateľný s warfarínom v znižovaní výskytu primárneho koncového ukazovateľa, ktorý bol kombináciou rekurentnej symptomatickej DVT a/alebo PE a súvisiacich úmrtí v priebehu 6 mesiacov obdobia liečby.

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

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

V klinických skúšaní sa dokázalo, že liečba dabigatran-etexilátom 150 mg dvakrát denne bola porovnateľná s liečbou warfarínom (hranica porovnateľnosti pre RE-COVER a RE-COVER II: 3,6 pre rozdiel rizík a 2,75 pre pomer rizika).

Tabuľka 22: Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (VTE je kombináciou DVT a/alebo PE) do konca obdobia po liečbe v súhrne štúdií RE-COVER a RE-COVER II

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

Prevenca rekurentnej DVT a PE u dospelých (prevencia DVT/PE)

Vykonal sa dve randomizované, dvojito-zaslepené štúdie s paralelnými skupinami u pacientov predtým liečených antikoagulačnou liečbou. Do RE-MEDY, warfarínom kontrolovanej štúdie, boli zaradení už liečení pacienti počas 3 až 12 mesiacov, ktorí potrebovali ďalšiu antikoagulačnú liečbu a do RE-SONATE, placebom kontrolovanej štúdie, boli zaradení už liečení pacienti počas 6 až 18 mesiacov inhibítormi vitamínu K.

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

RE-MEDY potvrdila, že liečba 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne bola porovnateľná s warfarínom (rozsah porovnateľnosti: 2,85 pre pomer rizika a 2,8 pre rozdiel rizík).

Tabuľka 23: Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (VTE je kombináciou DVT a/alebo PE) do konca obdobia po liečbe v štúdiu RE-MEDY

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

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

Štúdia RE-SONATE potvrdila, že dabigatran-etexilát bol superiórny voči placebo v prevencii rekurentných symptomatických príhod DVT/PE vrátane nevysvetliteľných úmrtí, so znížením rizika z 5,6 % na 0,4 % (relatívne zníženie riziko 92 % na základe pomeru rizika) v priebehu liečebného obdobia ($p < 0,0001$). Všetky sekundárne analýzy a analýza citlivosti primárneho koncového ukazovateľa a všetkých sekundárnych koncových ukazovateľov preukázali superioritu dabigatran-etexilátu voči placebo.

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

Tabuľka 24: Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (VTE je kombináciou DVT a/alebo PE) do konca obdobia po liečbe v štúdií RE-SONATE

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

Klinické skúšania prevencie trombembólie u pacientov s umelými náhradami srdcových chlopní

Štúdia fázy II skúmala dabigatran-etexilát a warfarín u celkovo 252 pacientov po nedávnej kardiochirurgickej výmene chlopní mechanickými náhradami (t.j. počas ich aktuálneho pobytu v nemocnici) a u pacientov, ktorí dostali mechanickú náhradu srdcovej chlopne viac ako pred tromi mesiacmi. Bolo zistených viac trombembolických príhod (prevažne cieвна mozgová príhoda a symptomatická/asymptomatická trombóza umelej srdcovej chlopne) a viac príhod krvácania s dabigatran-etexilátom než s warfarínom. U pacientov tesne po chirurgickom výkone sa prejavilo veľké krvácanie prevažne ako hemoragická perikardiálna efúzia, a to hlavne u pacientov, ktorí začali užívať dabigatran-etexilát krátko (t.j. na 3. deň) po kardiochirurgickej výmene chlopňových náhrad.

Pediatrická populácia

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

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Pradaxou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v indikácii prevencie cievej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s NVAF (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov

Štúdia DIVERSITY sa vykonala na preukázanie účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu

v porovnaní so štandardnou starostlivosťou pri liečbe VTE u pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 18 rokov. Štúdia bola navrhnutá ako otvorená, randomizovaná štúdia pre preukázanie porovnateľnosti (non-inferiorita) s paralelnými skupinami. Pacienti zaradení do štúdie boli randomizovaní podľa schémy 2:1 buď na liekovú formu dabigatran-etexilátu vhodnú pre ich vek (kapsuly, obalený granulát alebo perorálny roztok) (dávky upravené podľa veku a telesnej hmotnosti) alebo štandardnú starostlivosť pozostávajúcu z heparínov s nízkou molekulárnou hmotnosťou (LMWH) alebo antagonistov vitamínu K (VKA) alebo fondaparinuxu (1 pacient vo veku 12 rokov). Primárnym koncovým ukazovateľom bol kombinovaný koncový ukazovateľ pacientov s kompletným rozpustením trombu, bez rekurentného VTE a bez mortality súvisiacej s VTE. Kritériá nezaradenia do štúdie zahŕňali aktívnu meningitídu, encefalitídu a intrakraniálny absces.

Randomizovaných bolo celkom 267 pacientov. Z týchto pacientov bolo 176 pacientov liečených dabigatran-etexilátom a 90 pacientov štandardnou starostlivosťou (1 randomizovaný pacient sa neliečil). 168 pacientov bolo vo veku od 12 do menej ako 18 rokov, 64 pacientov bolo vo veku od 2 do menej ako 12 rokov a 35 pacientov bolo mladších ako 2 roky.

Z 267 randomizovaných pacientov splnilo kritériá kombinovaného primárneho koncového ukazovateľa (kompletné rozpustenie trombu, bez rekurentného VTE a bez mortality súvisiacej s VTE) 81 pacientov (45,8 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a 38 pacientov (42,2 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou. Zodpovedajúci rozdiel v tejto miere výskytu preukázal porovnateľnosť dabigatran-etexilátu so štandardnou starostlivosťou. Konzistentné výsledky sa vo všeobecnosti pozorovali vo všetkých podskupinách: nevyskytli sa významné rozdiely v účinkoch liečby pre podskupiny rozdelené podľa veku, pohlavia, regiónu a prítomnosti určitých rizikových faktorov. Pre 3 rôzne vekové vrstvy boli podiely pacientov, ktorí splnili primárny koncový ukazovateľ v skupinách s dabigatran-etexilátom a štandardnou starostlivosťou, v uvedenom poradí 13/22 (59,1 %) a 7/13 (53,8 %) pre pacientov od narodenia do < 2 rokov, 21/43 (48,8 %) a 12/21 (57,1 %) pre pacientov vo veku od 2 do < 12 rokov a 47/112 (42,0 %) a 19/56 (33,9 %) pre pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov.

Priznané veľké krvácania sa hlásili u 4 pacientov (2,3 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a u 2 pacientov (2,2 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou. V čase do výskytu prvej príhody veľkého krvácania nebol žiadny štatisticky významný rozdiel. 38 pacientov (21,6 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a 22 pacientov (24,4 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou malo akúkoľvek priznanú príhodu krvácania, pričom väčšina z nich bola kategorizovaná ako malé krvácanie. Kombinovaný koncový ukazovateľ priznanej príhody veľkého krvácania (*Major Bleeding Event*, MBE) alebo klinicky relevantného, nie veľkého (*Clinically Relevant Non-Major*, CRNM) krvácania (pri liečbe) sa hlásil u 6 pacientov (3,4 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a u 3 pacientov (3,3 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou.

Na vyhodnotenie bezpečnosti dabigatran-etexilátu pri prevencii rekurentného VTE u pediatrických pacientov od narodenia do menej ako 18 rokov sa vykonala otvorená, multicentrická štúdia fázy III s jednoskupinovou, prospektívnou bezpečnostnou kohortou (1160.108). Do štúdie mohli byť zaradení pacienti, ktorí vyžadovali ďalšiu antikoagulačnú liečbu z dôvodu prítomnosti klinických rizikových faktorov po ukončení úvodnej liečby potvrdenej VTE (trvajúcej aspoň 3 mesiace) alebo po ukončení štúdie DIVERSITY. Vhodní pacienti dostávali dávky liekovej formy dabigatran-etexilátu vhodnej pre ich vek (kapsuly, obalený granulát alebo perorálny roztok) upravené podľa veku a telesnej hmotnosti, až kým sa klinický rizikový faktor nevyriešil alebo až po dobu 12 mesiacov. Primárne koncové ukazovatele štúdie zahŕňali rekurenciu VTE, veľké a malé príhody krvácania a mortalitu (celkovú a súvisiacu s trombotickou alebo trombembolickou príhodou) v 6. a 12. mesiaci. Výsledky boli hodnotené nezávislou, zaslepenou hodnotiacou komisiou.

Do štúdie bolo zaradených celkom 214 pacientov, spomedzi ktorých bolo 162 pacientov vo vekovej vrstve 1 (vo veku od 12 do menej ako 18 rokov), 43 pacientov vo vekovej vrstve 2 (vo veku od 2 do menej ako 12 rokov) a 9 pacientov vo vekovej vrstve 3 (od narodenia do veku menej ako 2 roky). Počas obdobia liečby mali 3 pacienti (1,4 %) potvrdenú priznanú rekurentnú VTE do 12 mesiacov po začatí liečby. Potvrdené priznané príhody krvácania počas obdobia liečby sa hlásili u 48 pacientov (22,5 %) do prvých 12 mesiacov. Väčšina príhod krvácania boli malé krvácania. U 3 pacientov (1,4 %) sa potvrdená priznaná veľká príhoda krvácania vyskytla do prvých 12 mesiacov. U 3 pacientov (1,4 %) sa potvrdené priznané CRNM krvácanie hlásilo do prvých 12 mesiacov. Počas liečby nedošlo k žiadnym úmrtiam. Počas obdobia liečby sa u 3 pacientov (1,4 %) vyvinul posttrombotický syndróm (PTS) alebo sa u nich vyskytlo zhoršenie PTS do prvých 12 mesiacov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dabigatran-etexilát sa po perorálnom podaní rýchlo a kompletne konvertuje na dabigatran, čo je aktívna forma v plazme. Hydrolytické štiepenie prekursora dabigatran-etexilátu na aktívny dabigatran katalyzované esterázou je predominantnou metabolickou reakciou. Absolútna biologická dostupnosť dabigatranu po perorálnom podaní Pradaxy bola približne 6,5 %.

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

Absorpcia

Štúdia hodnotiaca pooperačnú absorpciu dabigatran-etexilátu 1-3 hodiny po chirurgickom výkone preukázala relatívne pomalú absorpciu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi, ktorá mala pravidelný profil plazmatických koncentrácií v čase bez vysokých maximálnych hodnôt plazmatických koncentrácií. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahli 6 hodín po podaní v pooperačnom období kvôli spolupôsobiacim faktorom, ako sú anestézia, GI paréza a vplyvy chirurgického výkonu nezávisle od perorálnej liekovej formy. Ďalšia štúdia preukázala, že pomalá a oneskorená absorpcia je obvykle prítomná len v deň chirurgického výkonu. V nasledujúcich dňoch je absorpcia dabigatranu rýchla s maximálnymi plazmatickými koncentraciami dosiahnutými 2 hodiny po podaní lieku.

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

C_{max} a AUC boli úmerné dávke.

Perorálna biologická dostupnosť sa môže zvýšiť o 75 % po podaní jednej dávky a 37 % v rovnovážnom stave v porovnaní s referenčnou liekovou formou kapsuly, keď sa pelety užijú bez hydroxypropylmetylcelulóзовého (HPMC) obalu kapsuly. Preto sa v klinickej praxi vždy musí dbať na zachovanie celistvosti HPMC kapsuly, aby sa predišlo neúmyselne zvýšenej biologickej dostupnosti dabigatran-etexilátu (pozri časť 4.2).

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

Plazmatické koncentrácie dabigatranu preukázali biexponenciálny pokles s priemerným terminálnym polčasom 11 hodín u zdravých starších jedincov. Po opakovanom podávaní sa pozoroval terminálny

polčas asi 12-14 hodín. Polčas bol nezávislý od dávky. Pri poruche funkcie obličiek sa polčas predĺžil, ako je uvedené v tabuľke 25.

Osobitné populácie

Obličková nedostatočnosť

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

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

Tabuľka 25: Polčas celkového dabigatranu u zdravých jedincov a jedincov s poruchou funkcie obličiek.

Rýchlosť glomerulárnej filtrácie (CrCl,) [ml/min]	Geometrický priemer (gCV %; rozsah) polčas [h]
> 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
> 50--≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
> 30--≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Dodatočne sa v prospektívnej, otvorenej, randomizovanej farmakokinetickej štúdii vyhodnocovala expozícia dabigatranu (pri minimálnej a maximálnej koncentrácii) u pacientov s nevalvulárnou fibráciou predsiení (NVAF) so závažnou poruchou funkcie obličiek (definovanou ako klírens kreatinínu [CrCl] 15-30 ml/min), ktorí dostávali 75 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne. Výsledkom tohto režimu bol geometrický priemer minimálnej koncentrácie 155 ng/ml (gCV 76,9 %), meraný tesne pred podaním ďalšej dávky, a geometrický priemer maximálnej koncentrácie 202 ng/ml (gCV 70,6 %), meraný dve hodiny po podaní poslednej dávky.

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

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

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

Medián CrCl v štúdiách RE-MEDY a RE-SONATE bol 99,0 ml/min a 99,7 ml/min, v uvedenom poradí. V štúdiách RE-MEDY a RE-SONATE malo 22,9 % a 22,5 % pacientov CrCl

> 50-< 80 ml/min a 4,1 % a 4,8 % malo CrCl medzi 30 a 50 ml/min.

Starší pacienti

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Telesná hmotnosť

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

Pohlavie

U žien s fibriláciou predsiení boli v priemere o 30 % vyššie minimálne koncentrácie a koncentrácie po podaní dávky. Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Etnický pôvod

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

Pediatrická populácia

Perorálne podávanie dabigatran-etexilátu podľa dávkovacieho algoritmu viedlo k expozícii v rámci rozsahu pozorovaného u dospelých s DVT/PE. Na základe súhrnnej analýzy farmakokinetických údajov zo štúdií DIVERSITY a 1160.108 boli pozorované geometrické priemerné minimálne expozície 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml a 99,1 ng/ml pre 0 až < 2-ročných, 2 až < 12-ročných a 12 až < 18-ročných pacientov s VTE, v uvedenom poradí.

Farmakokinetické interakcie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

pozorovala u pacientiek).

V štúdiu toxicity vykonanej na mladých potkanoch kmeňa Han Wistar sa mortalita spájala s príhodami krvácania pri podobných expozíciách, pri akých sa krvácanie pozorovalo u dospelých zvierat. U dospelých aj mladých potkanov sa mortalita považovala za súvisiacu s vystupňovanou farmakologickou aktivitou dabigatranu v spojení s pôsobením mechanických síl počas podávania a manipulácie. Údaje zo štúdie toxicity u mladých potkanov nenaznačovali zvýšenú citlivosť na toxicitu, ani žiadnu toxicitu špecifickú pre mladé zvieratá.

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

Dabigatran, aktívna zložka dabigatran-etexilátmesilátu, je v životnom prostredí stabilný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

kyselina vínna
arabská guma
hypromelóza
dimetikón 350
mastenec
hydroxypropylcelulóza

Obal kapsuly

karagénan
chlorid draselný
oxid titaničitý
indigokarmín
hypromelóza

Tlačiarenská čerň

šlak
čierny oxid železitý
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blister a fľaška

3 roky

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaška

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Perforované, hliníkové, jednodávkové blistre obsahujúce 10 × 1 tvrdú kapsulu. Každá škatuľka obsahuje 10, 30 alebo 60 tvrdých kapsúl.

Viacpočetné balenie obsahuje 3 balenia obsahujúce 60 × 1 tvrdú kapsulu (180 tvrdých kapsúl). Každé jednotlivé balenie viacpočetného balenia obsahuje 6 perforovaných, hliníkových, jednodávkových blistrov obsahujúcich 10 × 1 tvrdú kapsulu.

Viacpočetné balenie obsahuje 2 balenia obsahujúce 50 × 1 tvrdú kapsulu (100 tvrdých kapsúl). Každé jednotlivé balenie viacpočetného balenia obsahuje 5 perforovaných, hliníkových, jednodávkových blistrov obsahujúcich 10 × 1 tvrdú kapsulu.

Perforované, hliníkové, jednodávkové, biele blistre obsahujúce 10 × 1 tvrdú kapsulu. Každá škatuľka obsahuje 60 tvrdých kapsúl.

Polypropylénová fľaška so skrutkovacím viečkom obsahuje 60 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri vyberaní kapsúl Pradaxy z blistra treba dodržiavať nasledovné pokyny:

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

Pri vyberaní tvrdej kapsuly z fľašky treba dodržiavať nasledovné pokyny:

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. marca 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 20 mg obalený granulát
Pradaxa 30 mg obalený granulát
Pradaxa 40 mg obalený granulát
Pradaxa 50 mg obalený granulát
Pradaxa 110 mg obalený granulát
Pradaxa 150 mg obalený granulát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 20 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 30 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 40 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 50 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 110 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 150 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalený granulát.

Žltkastý obalený granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba žilových trombembolických príhod (VTE) a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov od chvíle, keď je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo, do veku menej ako 18 rokov.

Vhodné formy dávkovania podľa veku, pozri časť 4.2.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pradaxa obalený granulát sa môže používať u detí vo veku menej ako 12 rokov hneď, ako je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo. Pradaxa kapsuly sa môžu používať u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 8 rokov a starších, ktorí sú schopní prehltnúť celé kapsuly.

Pri zmene liekových foriem môže byť potrebné upraviť predpísanú dávku. Dávka uvedená v príslušnej tabuľke dávkovania liekovej formy sa má predpísať na základe telesnej hmotnosti a veku dieťaťa.

Pri liečbe VTE u pediatrických pacientov sa má liečba začať po minimálne 5 dňoch liečby parenterálnym antikoagulanciom. Pri prevencii rekurentného VTE má liečba pokračovať po predchádzajúcej liečbe.

Obalený granulát dabigatran-etexilátu sa má užívať dvakrát denne, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý deň približne v rovnaký čas. Dávkovací interval má byť podľa možnosti čo najbližšie k 12 hodinám.

Odporúčaná dávka obaleného granulátu dabigatran-etexilátu vychádza z telesnej hmotnosti a veku pacienta, ako je uvedené v tabuľkách 1 a 2. Dávka sa má v priebehu liečby upravovať podľa telesnej hmotnosti a veku.

Pre kombinácie telesnej hmotnosti a veku, ktoré nie sú uvedené v tabuľke dávkovania, nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie na dávkovanie.

Tabuľka 1: Jednotlivá dávka a celková denná dávka dabigatran-etexilátu v miligramoch (mg) pre pacientov vo veku menej ako 12 mesiacov. Dávky závisia od telesnej hmotnosti (kg) a veku pacienta v mesiacoch.

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v MESIACOCH		
2,5 až < 3	4 až < 5	20	40
3 až < 4	3 až < 6	20	40
4 až < 5	1 až < 3	20	40
	3 až < 8	30	60
	8 až < 10	40	80
5 až < 7	0 až < 1	20	40
	1 až < 5	30	60
	5 až < 8	40	80
	8 až < 12	50	100
7 až < 9	3 až < 4	40	80
	4 až < 9	50	100
	9 až < 12	60	120
9 až < 11	5 až < 6	50	100
	6 až < 11	60	120
	11 až < 12	70	140
11 až < 13	8 až < 10	70	140
	10 až < 12	80	160
13 až < 16	10 až < 11	80	160
	11 až < 12	100	200

Vhodné kombinácie vreciek na dosiahnutie jednotlivých dávok odporúčaných v dávkovacej tabuľke sú uvedené nižšie. Sú možné aj iné kombinácie.

20 mg: jedno 20 mg vrecko	60 mg: dve 30 mg vrecká
30 mg: jedno 30 mg vrecko	70 mg: jedno 30 mg a jedno 40 mg vrecko
40 mg: jedno 40 mg vrecko	80 mg: dve 40 mg vrecká
50 mg: jedno 50 mg vrecko	100 mg: dve 50 mg vrecká

Tabuľka 2: Jednotlivá dávka a celková denná dávka dabigatran-etexilátu v miligramoch (mg) pre pacientov vo veku od 1 roka do menej ako 12 rokov. Dávky závisia od telesnej hmotnosti (kg) a veku pacienta v rokoch.

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v ROKOCH		
5 až < 7	1 až < 2	50	100
7 až < 9	1 až < 2	60	120
	2 až < 4	70	140
9 až < 11	1 až < 1,5	70	140
	1,5 až < 7	80	160
11 až < 13	1 až < 1,5	80	160
	1,5 až < 2,5	100	200
	2,5 až < 9	110	220
13 až < 16	1 až < 1,5	100	200
	1,5 až < 2	110	220
	2 až < 12	140	280
16 až < 21	1 až < 2	110	220
	2 až < 12	140	280
21 až < 26	1,5 až < 2	140	280
	2 až < 12	180	360
26 až < 31	2,5 až < 12	180	360
31 až < 41	2,5 až < 12	220	440
41 až < 51	4 až < 12	260	520
51 až < 61	5 až < 12	300	600
61 až < 71	6 až < 12	300	600
71 až < 81	7 až < 12	300	600
> 81	10 až < 12	300	600

Vhodné kombinácie vreciek na dosiahnutie jednotlivých dávok odporúčaných v dávkovacej tabuľke sú uvedené nižšie. Sú možné aj iné kombinácie.

50 mg: jedno 50 mg vrecko	140 mg: jedno 30 mg a jedno 110 mg vrecko
60 mg: dve 30 mg vrecká	180 mg: jedno 30 mg a jedno 150 mg vrecko
70 mg: jedno 30 mg a jedno 40 mg vrecko	220 mg: dve 110 mg vrecká
80 mg: dve 40 mg vrecká	260 mg: jedno 110 mg a jedno 150 mg vrecko
100 mg: dve 50 mg vrecká	300 mg: dve 150 mg vrecká
110 mg: jedno 110 mg vrecko	

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby

Pred začatím liečby sa má stanoviť odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) použitím Schwartzovho vzorca (metóda použitá na posúdenie hladiny kreatinínu sa má konzultovať v miestnom laboratóriu).

Liečba dabigatran-etexilátom u pediatrických pacientov s eGFR < 50 ml/min/1,73 m²) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Pacienti s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² majú byť liečení dávkou podľa tabuliek 1 a 2.

Počas liečby sa má vyhodnotiť funkcia obličiek pri určitých klinických stavoch, pri ktorých je podozrenie, že môže byť funkcia obličiek znížená alebo zhoršená (ako je hypovolémia, dehydratácia a pri určitých súbežne používaných liekoch).

Dĺžka používania

Dĺžka liečby sa má posúdiť individuálne na základe zhodnotenia prínosu a rizika.

Vynechaná dávka

Zabudnutá dávka dabigatran-etexilátu sa môže stále užiť do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou. Od 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou sa má zabudnutá dávka vynechať. Nikdy sa nesmie užiť dvojnásobná dávka, aby sa nahradili jednotlivé vynechané dávky. Ak pacient dávku užil len čiastočne, netreba sa pokúšať podať druhú dávku v tomto čase a ďalšia dávka sa má užiť podľa rozvrhu približne o 12 hodín.

Vysadenie dabigatran-etexilátu

Liečba dabigatran-etexilátom sa nemá vysadiť bez lekárskeho odporúčenia. Opatrovateľov treba poučiť o tom, aby sa v prípade výskytu gastrointestinálnych príznakov, ako je dyspepsia u ich dieťaťa, skontovali s ošetrojúcim lekárom (pozri časť 4.8).

Prechod z liečby

Dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:
Pred prechodom z liečby dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 12 hodín od podania poslednej dávky (pozri časť 4.5).

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu dabigatran-etexilátom:
Liečba parenterálnym antikoagulanciom sa má ukončiť a začať liečba dabigatran-etexilátom 0-2 hodiny pred časom, keď sa má podať nasledujúca dávka predchádzajúcej liečby, alebo v čase jej vysadenia v prípade nepretržitej liečby (napr. intravenózný nefrakcionovaný heparín (UFH)) (pozri časť 4.5).

Dabigatran-etexilátom na antagonisty vitamínu K (VKA):
Pacienti majú začať liečbu VKA 3 dni pred vysadením liečby dabigatran-etexilátom. Keďže dabigatran-etexilát môže mať vplyv na medzinárodný normalizovaný pomer (*international normalized ratio*, INR), INR bude lepšie odrážať účinok VKA až po minimálne 2 dňoch od ukončenia užívania dabigatran-etexilátu. Dovtedy sa majú hodnoty INR interpretovať s opatrnosťou.

VKA na dabigatran-etexilát:
VKA sa majú vysadiť. Dabigatran-etexilát možno podať hneď, ako je INR < 2,0.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie.

Obalený granulát sa má pred užitím zmiešať s jedlom a má sa používať s jablkovou šťavou alebo mäkkým jedlom, ako je uvedené v pokynoch na podávanie. Po zmiešaní s jedlom alebo jablkovou šťavou sa má liek podať do 30 minút. Obalený granulát nie je kompatibilný s mliekom ani mliečnymi produktmi.

Tento liek nie je kompatibilný s výživovými sondami.

Podrobné pokyny na použitie tohto lieku nájdete v „Pokynoch na podávanie“ v písomnej informácii pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² u pediatrických pacientov
- Aktívne klinicky významné krvácanie.
- Lézie alebo stavy, ak sa považujú za významný rizikový faktor veľkého krvácania. Toto môže zahŕňať súčasné alebo nedávne gastrointestinálne vedy, prítomnosť zhubných nádorov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo miechy, nedávny chirurgický

výkon na mozgu, mieche alebo očiach, nedávnu intrakraniálnu hemorágiu, známe ezofageálne varixy alebo pri podozrení na ne, arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko hemorágie

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

Účinnosť a bezpečnosť špecifického antidota idarucizumabu používaného u dospelých v prípadoch život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania, keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku dabigatranu, neboli pre pediatrických pacientov stanovené. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou. Pre dospelých pacientov sú ďalšími možnosťami podanie čerstvej plnej krvi alebo čerstvej zmrazenej plazmy, koncentráta koagulačného faktora (aktivovaného alebo neaktivovaného), koncentrátov rekombinantného faktora VIIa alebo trombocytov (pozri tiež časť 4.9).

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

Rizikové faktory

Tabuľka 3 sumarizuje faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania.

Tabuľka 3: Rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania.

	Rizikový faktor
Faktory, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny dabigatranu	<u>Závažné:</u> • Silné inhibítory P-gp (pozri časť 4.3 a 4.5) • Súbežná liečba miernym až stredne silným inhibítorom P-gp (napr. amiodarón, verapamil, chinidín a tikagrelor, pozri časť 4.5)
Farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5)	• ASA a iné inhibítory agregácie trombocytov, napr. klopidoogrel • NSAID • SSRI alebo SNRI • Iné lieky, ktoré môžu narušiť hemostázu
Ochorenia / zákroky s osobitnými rizikami krvácania	• Vrodené alebo získané poruchy zrážavosti • Trombocytopénia alebo funkčné poruchy trombocytov • Nedávna biopsia, veľká trauma • Bakteriálna endokarditída • Ezofagitída, gastritída alebo gastroezofageálny reflux

Súbežné používanie dabigatran-etexilátu s inhibítormi P-gp sa u pediatrických pacientov neskúmalo, môže to však zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 4.5).

Bezpečnostné opatrenia a liečba hemoragického rizika

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

Posúdenie prínosu a rizika

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

Pre pediatrických pacientov s rizikovými faktormi vrátane pacientov s aktívnou meningitídou, encefalitídou a intrakraniálnym abscesom (pozri časť 5.1) sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje. U týchto pacientov sa má dabigatran-etexilát podať, len ak očakávaný prínos prevyšuje riziko krvácania.

Dôsledné klinické sledovanie

Počas celej liečby sa odporúča dôsledné sledovanie prejavov krvácania alebo anémie, najmä pri kombinácii rizikových faktorov (pozri tabuľku 3 vyššie). Zvýšená opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu s verapamilom, amiodarónom, chinidínom alebo klaritromycínom (inhibítory P-gp), obzvlášť v prípade výskytu krvácania u pacientov so zníženou funkciou obličiek (pozri časť 4.5).

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

Ukončenie liečby dabigatran-etexilátom

Pacienti, u ktorých sa vyvinie akútne zlyhanie obličiek, musia ukončiť užívanie dabigatran-etexilátu.

Keď sa vyskytne závažné krvácanie, liečba sa musí prerušiť a musí sa zistiť zdroj krvácania. Účinnosť a bezpečnosť špecifického antidota (idarucizumab) dabigatranu nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou.

Laboratórne koagulačné parametre

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

Dilučný trombínový čas (dTT), ekarínový koagulačný čas (ECT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) môžu poskytnúť užitočné informácie, no vzhľadom na variabilitu medzi testami sa výsledky majú interpretovať opatrne (pozri časť 5.1).

U pacientov užívajúcich dabigatran-etexilát je test medzinárodného normalizovaného pomeru (*international normalized ratio*, INR) nespoľahlivý a hlásili sa falošne pozitívne zvýšenia INR. Preto sa testy INR nemajú vykonávať.

Hranice testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie u pediatrických pacientov, ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania, nie sú známe.

Použitie fibrinolytických liekov na liečbu akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody

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

Chirurgický výkon a zákroky

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

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

Akútne chirurgické výkony alebo akútne vyšetrenia

Podávanie dabigatran-etexilátu sa má dočasne prerušiť.

Účinnosť a bezpečnosť špecifického antidota (idarucizumab) dabigatranu neboli u pediatrických pacientov stanovené. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou.

Subakútny chirurgický výkon/zárok

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

Elektívne chirurgické výkony

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

Zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre pediatrických pacientov sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre pediatrických pacientov

Funkcia obličiek (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Pred elektívnym chirurgickým výkonom ukončíte liečbu dabigatranom
> 80	24 hodín pred
50 – 80	2 dni pred
< 50	Títo pacienti sa neskúmali (pozri časť 4.3).

Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia

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

Riziko spinálnych alebo epidurálnych hematómov sa môže zvýšiť v prípadoch traumatických alebo opakovaných punkcií a predĺženým používaním epidurálnych katétrov. Po odstránení katétra má pred podaním prvej dávky dabigatran-etexilátu uplynúť interval minimálne 2 hodín. Títo pacienti si vyžadujú častejšie sledovanie neurologických prejavov a príznakov spinálnych alebo epidurálnych hematómov.

Pooperačná fáza

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

Pacienti s rizikom krvácania alebo pacienti s rizikom nadmernej expozície (pozri tabuľku 3) sa majú liečiť s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.1).

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

U týchto pacientov sú dostupné obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu, preto sa majú liečiť s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

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

Interakcia s induktormi P-gp

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants, DOAC) ako je dabigatran-etexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojití pozitívni (na lupus-antikoagulant, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Pacienti s aktívnym nádorom

Údaje o účinnosti a bezpečnosti u pediatrických pacientov s aktívnym nádorom sú obmedzené.

Veľmi špecifická pediatrická populácia

U niektorých veľmi špecifických pediatrických pacientov, napr. pacientov s ochorením tenkého čreva, pri ktorom môže byť ovplyvnená absorpcia, sa má zvážiť používanie antikoagulancia podávaného parenterálnou cestou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Interakcie s transportérmi

Dabigatran-etexilát je substrát pre efluxný transportér P-gp. Predpokladá sa, že súbežné podávanie inhibítorov P-gp (pozri tabuľku 5) bude mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie dabigatranu.

Ak nie je inak špecificky popísané, vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie (hľadanie prejavov krvácania alebo anémie), ak sa dabigatran súbežne podáva so silnými inhibítormi P-gp. Pozri tiež časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Tabuľka 5: Interakcie s transportérmi

<u>Inhibítory P-gp</u>	
<i>Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zvýšil po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu na 2,38-násobok a C_{max} na 2,35-násobok, a po viacnásobnom podaní ketokonazolu 400 mg perorálne raz denne na 2,53-násobok a 2,49-násobok.
Dronedarón	Keď sa dabigatran-etexilát a dronedarón podávali v tom istom čase, celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu po opakovanom podávaní 400 mg dronedarónu dvakrát denne sa zvýšili na asi 2,4-násobok a C_{max} na 2,3-násobok, a po jednorazovej dávke 400 mg na asi 2,1-násobok a 1,9-násobok.
Itrakonazol, cyklosporín	Na základe výsledkov <i>in vitro</i> možno očakávať podobný účinok ako pri ketokonazole.
Glekaprevir/pibrentasvir	Súbežné používanie dabigatran-etexilátu s fixnou kombináciou inhibítorov P-gp glekapreviru/pibrentasviru preukázateľne zvyšuje expozíciu dabigatranu a môže zvyšovať riziko krvácania.
<i>Súbežné používanie sa neodporúča</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> sa zistilo, že takrolimus má porovnateľnú úroveň inhibičného účinku na P-gp, aká bola pozorovaná pri itraconazole a cyklosporíne. Dabigatran-etexilát v kombinácii s takrolimom nebol klinicky skúmaný. Avšak obmedzené klinické údaje s iným P-gp substrátom (everolimus) naznačujú, že inhibícia P-gp takrolimom je slabšia ako tá, aká sa zistila pri silných P-gp inhibítoroch.
<i>Pri súbežnom používaní je potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časť 4.4)</i>	
Verapamil	Keď sa dabigatran-etexilát (150 mg) podával súbežne s perorálnou formou verapamilu, C_{max} a AUC dabigatranu sa zvýšili, no rozsah tejto zmeny sa líši v závislosti od času podania a liekovej formy verapamilu (pozri časť 4.4). Najväčšie zvýšenie expozície dabigatranu sa pozorovalo pri podaní prvej dávky verapamilu s okamžitým uvoľňovaním, ktorá sa podala jednu hodinu pred užitím dabigatran-etexilátu (zvýšenie C_{max} približne na 2,8-násobok a AUC približne na 2,5-násobok). Účinok sa postupne znižoval pri podávaní verapamilu s predĺženým uvoľňovaním (zvýšenie C_{max} približne na 1,9-násobok a AUC približne na 1,7-násobok) alebo s podaním viacnásobnej dávky verapamilu (C_{max} zvýšená približne na 1,6-násobok a AUC približne na 1,5-násobok). Pri podaní verapamilu 2 hodiny po podaní dabigatran-etexilátu sa nepozorovali žiadne významné interakcie (zvýšenie C_{max} približne na 1,1-násobok a AUC približne na 1,2-násobok). Toto sa vysvetľuje ukončenou absorpciou dabigatranu po 2 hodinách.
Amiodarón	Pri súbežnom podaní dabigatran-etexilátu s jednorazovou perorálnou dávkou 600 mg amiodarónu sa rozsah a rýchlosť vstrebávania amiodarónu a jeho aktívneho metabolitu DEA významne nemenili. AUC dabigatranu sa zvýšila približne na 1,6-násobok a C_{max} na 1,5-násobok. Vzhľadom na dlhý polčas amiodarónu môže existovať

	možnosť interakcie aj týždne po vysadení amiodarónu (pozri časť 4.4).
Chinidín	Chinidín sa podával ako 200 mg dávka každé dve hodiny až do dosiahnutia celkovej dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát sa podával dvakrát denne v priebehu troch po sebe nasledujúcich dní, na 3. deň buď s chinidínom, alebo bez chinidínu. $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu sa pri súbežnom podávaní chinidínu zvýšila v priemere na 1,53-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,56-násobok (pozri časť 4.4).
Klaritromycín	Po podaní klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) zdravým dobrovoľníkom súbežne s dabigatran-etexilátom sa pozorovalo zvýšenie AUC približne na 1,19-násobok a C_{max} približne na 1,15-násobok.
Tikagrelor	Ak sa podala jednorazová dávka 75 mg dabigatran-etexilátu súbežne so záťažovou dávkou 180 mg tikagreloru, AUC dabigatranu sa zvýšila na 1,73-násobok a C_{max} na 1,95-násobok. Po opakovaných dávkach tikagreloru 90 mg dvakrát denne sa zvýšila expozícia dabigatranu na 1,56-násobok pre C_{max} a na 1,46-násobok pre AUC. Súbežné podávanie záťažovej dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážnom stave) zvýšilo $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu na 1,49-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,65-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu. Ak sa podala záťažová dávka 180 mg tikagreloru 2 hodiny po 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážnom stave), zvýšenie $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu sa znížilo na 1,27-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,23-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu. Začatie liečby užitím záťažovej dávky tikagreloru sa odporúča takto časovo oddeliť. Súbežné podávanie 90 mg tikagreloru dvakrát denne (udržiavacia dávka) so 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravenú $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu na 1,26-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,29-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu.
Posakonazol	Posakonazol takisto do určitej miery inhibuje P-gp, ale nebol klinicky skúmaný. Pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu a posakonazolu je potrebná zvýšená opatrnosť.
<u>Induktory P-gp</u>	
<i>Súbežnému používaniu sa má vyhnúť</i>	
napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepín alebo fenytoín	Predpokladá sa, že súbežné podanie bude mať za následok zníženie koncentrácie dabigatranu. Premedikácia skúšobným induktorom rifampicínom v dávke 600 mg raz denne počas 7 dní znížila celkové maximálne koncentrácie dabigatranu o 65,5 % a celkovú expozíciu o 67 %. Indukčný účinok sa znížil, následkom čoho sa expozícia dabigatranu priblížila k referenčnej hodnote na 7. deň po ukončení liečby rifampicínom. Po ďalších 7 dňoch sa nepozorovalo žiadne ďalšie zvýšenie biologickej dostupnosti,
<u>Inhibítory proteázy, ako je ritonavir</u>	
<i>Súbežné používanie sa neodporúča</i>	
napr. ritonavir a jeho kombinácie s inými proteázovými	Inhibítory proteázy ovplyvňujú P-gp (buď ako inhibítor alebo ako induktor). Neskúmali sa, a preto sa neodporúča liečba týmito liekmi súbežne s dabigatran-etexilátom.

inhibítormi	
<i>Substráty P-gp</i>	
Digoxín	V štúdií vykonanej na 24 zdravých osobách pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu s digoxínom sa nepozorovali zmeny digoxínu a žiadne klinicky významné zmeny expozície dabigatranu.

Antikoagulanciá a antiagregačné lieky

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

UFN možno podať v dávkach potrebných na udržanie priechodnosti centrálného venózneho alebo artériového katétra (pozri časť 4.3).

Tabuľka 6: Interakcie s antikoagulanciami a antiagregačnými liekmi

NSAID	NSAID podávané na krátkodobú analgéziu neukázali súvislosť so zvýšeným rizikom krvácania, ak sa podávali v kombinácii s dabigatran-etexilátom. Pri chronickom používaní v klinickom skúšaní fázy III porovnávajúcom dabigatran s warfarínom pri prevencii cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení (RE-LY) NSAID zvýšilo riziko krvácania o približne 50 % pri dabigatran-etexiláte aj warfaríne.
Klopidogrel	U mladých, zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia nevedlo súbežné podávanie dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k ďalšiemu predĺženiu časov kapilárneho krvácania v porovnaní s monoterapiou klopidogrelom. Okrem toho $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulácia meraná ako účinok dabigatranu alebo inhibícia agregácie trombocytov meraná ako účinok klopidogrelu zostali pri porovnaní s kombinovanou liečbou príslušnými monoterapiami v podstate nezmenené. Záťažová dávka 300 mg alebo 600 mg klopidogrelu zvýšila $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu o približne 30-40 % (pozri časť 4.4).
ASA	Súbežné podávanie ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne môže zvýšiť riziko akéhokoľvek krvácania z 12 % na 18 % po užití 81 mg ASA a na 24 % po 325 mg ASA (pozri časť 4.4).
LMWH	Súbežné použitie LMWH, ako je enoxaparín, s dabigatran-etexilátom sa špeciálne neskúmalo. Po prechode z 3-dňovej liečby 40 mg enoxaparínu s.c. jedenkrát denne sa 24 hodín po poslednej dávke enoxaparínu mierne znížila expozícia dabigatranu oproti expozícii po podaní samotného dabigatran-etexilátu (jednorazová dávka 220 mg). Vyššia aktivita anti-FXa/FIIa sa pozorovala po podaní dabigatran-etexilátu u pacientov predliečených enoxaparínom v porovnaní s tými, ktorí boli liečení samotným dabigatran-etexilátom. Predpokladá sa, že je to v dôsledku pretrvávajúceho účinku liečby enoxaparínom a nepovažuje sa to za klinicky významné. Ďalšie antikoagulačné testy sa v súvislosti s dabigatranom po predliečení enoxaparínom významne nemenili.

Ďalšie interakcie

Tabuľka 7: Ďalšie interakcie

<u>Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a norepinefrínu (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovali riziko krvácania vo všetkých liečebných skupinách klinického skúšania fázy III porovnávajúcim dabigatran s warfarínom na prevenciu cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení (RE-LY).
<u>Látky ovplyvňujúce žalúdočné pH</u>	
Pantoprazol	Pri súbežnom podávaní Pradaxy s pantoprazolom sa pozoroval pokles AUC dabigatranu približne o 30 %. Pantoprazol a iné inhibítory protónovej pumpy (PPI) sa podávali s Pradoxou v klinických skúšaniach a nepreukázalo sa, že by súbežná liečba s PPI znižovala účinok Pradaxy.
Ranitidín	Ranitidín podávaný spolu s dabigatran-etexilátom nemal klinicky významný účinok na rozsah absorpcie dabigatranu.

Interakcie súvisiace s dabigatran-etexilátom a metabolickým profilom dabigatranu

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku sa majú vyhnúť gravidite počas liečby Pradoxou.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití Pradaxy u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

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

Dojčenie

Neexistujú klinické údaje týkajúce sa vplyvu dabigatranu na deti počas dojčenia.

Dojčenie má byť počas liečby Pradoxou ukončené.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje u ľudí.

V štúdiách na zvieratách sa pri 70 mg/kg (predstavujúcich 5-násobne vyššiu plazmatickú hladinu expozície v porovnaní s pacientmi) pozoroval účinok na plodnosť samíc vo forme znížených implantácií a zvýšených preimplantačných strát. Žiadne iné účinky na plodnosť samíc sa nepozorovali. Plodnosť samcov nebola ovplyvnená (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dabigatran-etexilát nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Dabigatran-etexilát sa hodnotil v klinických skúšaniach celkovo u približne 64 000 pacientov, z ktorých približne 35 000 pacientov bolo liečených dabigatran-etexilátom. Bezpečnosť dabigatran-etexilátu pri liečbe VTE a prevencii rekurentnej VTE u pediatrických pacientov sa skúmala v dvoch skúšaniach fázy III (DIVERSITY a 1160.108). Dabigatran-etexilátom sa liečilo celkom 328 pediatrických pacientov. Pacienti dostávali dávky upravené podľa veku a telesnej hmotnosti vo vhodnej liekovej forme dabigatran-etexilátu pre ich vek.

Vo všeobecnosti sa u detí očakáva rovnaký profil bezpečnosti ako u dospelých.

Nežiaduce reakcie sa vyskytli u celkom 26 % pediatrických pacientov liečených dabigatran-etexilátom na VTE a na prevenciu rekurentných VTE.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 8 sa uvádzajú nežiaduce reakcie identifikované zo štúdií liečby VTE a prevencie rekurentných VTE u pediatrických pacientov. Sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov (*System Organ Class*, SOC) a podľa nasledujúcej konvencie o frekvencii výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 8: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov / Preferovaný termín.	Frekvencia liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Anémia	Časté
Pokles hemoglobínu	Menej časté
Trombocytopénia	Časté
Pokles hematokritu	Menej časté
Neutropénia	Menej časté
Agranulocytóza	Neznáme
Poruchy imunitného systému	
Precitlivenosť na liečivo	Menej časté
Vyrážka	Časté
Svrbenie	Menej časté
Anafylaktická reakcia	Neznáme
Angioedém	Neznáme
Žihľavka	Časté
Bronchospazmus	Neznáme
Poruchy nervového systému	
Intrakraniálne krvácanie	Menej časté
Poruchy ciev	
Hematóm	Časté
Krvácanie	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Epistaxa	Časté

Hemoptýza	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Gastrointestinálne krvácanie	Menej časté
Bolesť brucha	Menej časté
Hnačka	Časté
Dyspepsia	Časté
Nauzea	Časté
Rektálne krvácanie	Menej časté
Hemoroidálne krvácanie	Neznáme
Gastrointestinálny vred vrátane ezofageálneho vredu	Neznáme
Gastroezofagitída	Menej časté
Gastroezofageálna refluxná choroba	Časté
Vracanie	Časté
Dysfágia	Menej časté
Poruchy pečene a žľových ciest	
Abnormálna funkcia pečene/Abnormálne pečenné funkčné testy	Neznáme
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Menej časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Menej časté
Zvýšená hladina pečenných enzýmov	Časté
Hyperbilirubinémia	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Kožné krvácanie	Menej časté
Alopécia	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Hemartroza	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematúrie	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Krvácanie v mieste vpichu	Neznáme
Krvácanie v mieste zavedenia katétra	Neznáme
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Traumatické krvácanie	Menej časté
Krvácanie z miesta rezu	Neznáme

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácavé reakcie

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

Pre dabigatran-etexilát boli hlásené známe krvácavé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a akútne renálne zlyhanie spôsobené hypoperfúziou a nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi. Preto sa má pri posudzovaní stavu u každého pacienta dostávajúceho antikoagulačnú liečbu zväziť možnosť krvácania.

V dvoch skúšaníach fázy III v indikácii liečby VTE a prevencie rekurentnej VTE u pediatrických pacientov malo celkom 7 pacientov (2,1 %) príhodu veľkého krvácania, 5 pacientov (1,5 %) malo príhodu klinicky relevantného, nie veľkého krvácania a 75 pacientov (22,9 %) malo príhodu malého krvácania. Frekvencia výskytu príhod krvácania bola celkovo vyššia u najstaršej vekovej skupiny (12 až < 18 rokov: 28,6 %) v porovnaní s mladšími vekovými skupinami (narodenie až < 2 roky: 23,3 %; 2 až < 12 rokov: 16,2 %). Veľké alebo závažné krvácanie bez ohľadu na jeho polohu môže viesť k oslabeniu, ohrozeniu života alebo dokonca k smrteľným prípadom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Vyššie ako odporúčané dávky dabigatran-etexilátu vystavujú pacienta zvýšenému riziku krvácania.

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

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

Liečba krvávacích komplikácií

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Dabigatran-etexilát je malá prekursorová molekula, ktorá nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Po perorálnom podaní sa dabigatran-etexilát rýchlo absorbuje a konvertuje sa v plazme a v pečeni hydrolýzou, ktorá je katalyzovaná esterázou, na dabigatran. Dabigatran je silný, kompetitívny, reverzibilný priamy inhibítor trombínu a je hlavnou aktívnou látkou v plazme. Keďže trombín (serínová proteáza) umožňuje konverziu fibrinogénu na fibrín počas koagulačnej kaskády, jeho inhibícia zabráňuje tvorbe trombu. Dabigatran inhibuje voľný trombín, trombín viazaný na fibrín a trombínom indukovanú agregáciu trombocytov.

Farmakodynamické účinky

In vivo a *ex vivo* štúdie na zvieratách dokázali antitrombotickú účinnosť a antikoagulačnú aktivitu dabigatranu po intravenóznom podaní a dabigatran-etexilátu po perorálnom podaní na rôznych zvieracích modeloch trombózy.

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

Kalibrovaný kvantitatívny test pre dilučný trombínový čas (dTT) poskytuje odhad plazmatickej koncentrácie dabigatranu, ktorý možno porovnať s predpokladanými plazmatickými koncentraciami dabigatranu. Má sa zvažovať dodatočný test koagulácie ako je TT, ECT alebo aPTT, ak je výsledok plazmatickej koncentrácie dabigatranu kalibrovaného dTT testu na hranici alebo pod hranicou kvantifikácie.

ECT môže poskytnúť priame meranie aktivity priamych inhibítorov trombínu.

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

Vo všeobecnosti možno predpokladať, že tieto merania antikoagulačných účinkov môžu odzrkadľovať hladiny dabigatranu a poskytnúť informácie pre vyhodnotenie rizika krvácania.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia DIVERSITY sa vykonala na preukázanie účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu v porovnaní so štandardnou starostlivosťou pri liečbe VTE u pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 18 rokov. Štúdia bola navrhnutá ako otvorená, randomizovaná štúdia pre preukázanie porovnateľnosti (non-inferiorita) s paralelnými skupinami. Pacienti zaradení do štúdie boli randomizovaní podľa schémy 2:1 buď na liekovú formu dabigatran-etexilátu vhodnú pre ich vek (kapsuly, obalený granulát alebo perorálny roztok) (dávky upravené podľa veku a telesnej hmotnosti) alebo štandardnú starostlivosť pozostávajúcu z heparínov s nízkou molekulárnou hmotnosťou (LMWH) alebo antagonistov vitamínu K (VKA) alebo fondaparinuxu (1 pacient vo veku 12 rokov). Primárnym koncovým ukazovateľom bol kombinovaný koncový ukazovateľ pacientov s kompletným rozpustením trombu, bez rekurentnej VTE a bez mortality súvisiacej s VTE. Kritériá nezariadenia do štúdie zahŕňali aktívnu meningitídu, encefalitídu a intrakraniálny absces.

Randomizovaných bolo celkom 267 pacientov. Z týchto pacientov bolo 176 pacientov liečených dabigatran-etexilátom a 90 pacientov štandardnou starostlivosťou (1 randomizovaný pacient sa neliečil). 168 pacientov bolo vo veku od 12 do menej ako 18 rokov, 64 pacientov bolo vo veku od 2 do menej ako 12 rokov a 35 pacientov bolo mladších ako 2 roky.

Z 267 randomizovaných pacientov splnilo kritériá kombinovaného primárneho koncového ukazovateľa (kompletné rozpustenie trombu, bez rekurentnej VTE a bez mortality súvisiacej s VTE) 81 pacientov (45,8 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a 38 pacientov (42,2 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou. Zodpovedajúci rozdiel v tejto miere výskytu preukázal porovnateľnosť dabigatran-etexilátu so štandardnou starostlivosťou. Konzistentné výsledky sa vo všeobecnosti pozorovali vo všetkých podskupinách: nevyskytli sa významné rozdiely v účinkoch liečby pre podskupiny rozdelené podľa veku, pohlavia, regiónu a prítomnosti určitých rizikových faktorov. Pre

3 rôzne vekové vrstvy boli podiely pacientov, ktorí splnili primárny koncový ukazovateľ v skupinách s dabigatran-etexilátom a štandardnou starostlivosťou, v uvedenom poradí 13/22 (59,1 %) a 7/13 (53,8 %) pre pacientov od narodenia do < 2 rokov, 21/43 (48,8 %) a 12/21 (57,1 %) pre pacientov vo veku od 2 do < 12 rokov a 47/112 (42,0 %) a 19/56 (33,9 %) pre pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov.

Priznané veľké krvácania sa hlásili u 4 pacientov (2,3 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a u 2 pacientov (2,2 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou. V čase do výskytu prvej príhody veľkého krvácania nebol žiadny štatisticky významný rozdiel. 38 pacientov (21,6 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a 22 pacientov (24,4 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou malo akúkoľvek priznanú príhodu krvácania, pričom väčšina z nich bola kategorizovaná ako malé krvácanie. Kombinovaný koncový ukazovateľ priznanej príhody veľkého krvácania (*Major Bleeding Event*, MBE) alebo klinicky relevantného, nie veľkého (*Clinically Relevant Non-Major*, CRNM) krvácania (pri liečbe) sa hlásil u 6 pacientov (3,4 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a u 3 pacientov (3,3 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou.

Na vyhodnotenie bezpečnosti dabigatran-etexilátu pri prevencii rekurentnej VTE u pediatrických pacientov od narodenia do menej ako 18 rokov sa vykonala otvorená, multicentrická štúdia fázy III s jednoskupinovou, prospektívnou bezpečnostnou kohortou (1160.108). Do štúdie mohli byť zaradení pacienti, ktorí vyžadovali ďalšiu antikoagulačnú liečbu z dôvodu prítomnosti klinických rizikových faktorov po ukončení úvodnej liečby potvrdenej VTE (trvajúcej aspoň 3 mesiace) alebo po ukončení štúdie DIVERSITY. Vhodní pacienti dostávali dávky liekovej formy dabigatran-etexilátu vhodnej pre ich vek (kapsuly, obalený granulát alebo perorálny roztok) upravené podľa veku a telesnej hmotnosti, až kým sa klinický rizikový faktor nevyriešil alebo až po dobu 12 mesiacov. Primárne koncové ukazovatele štúdie zahŕňali rekurenciu VTE, veľké a malé príhody krvácania a mortalitu (celkovú a súvisiacu s trombotickou alebo trombembolickou príhodou) v 6. a 12. mesiaci. Výsledky boli hodnotené nezávislou, zaslepenou hodnotiacou komisiou.

Do štúdie bolo zaradených celkom 214 pacientov, spomedzi ktorých bolo 162 pacientov vo vekovej vrstve 1 (vo veku od 12 do menej ako 18 rokov), 43 pacientov vo vekovej vrstve 2 (vo veku od 2 do menej ako 12 rokov) a 9 pacientov vo vekovej vrstve 3 (od narodenia do veku menej ako 2 roky). Počas obdobia liečby mali 3 pacienti (1,4 %) potvrdenú priznanú rekurentnú VTE do 12 mesiacov po začatí liečby. Potvrdené priznané príhody krvácania počas obdobia liečby sa hlásili u 48 pacientov (22,5 %) do prvých 12 mesiacov. Väčšina príhod krvácania boli malé krvácania. U 3 pacientov (1,4 %) sa potvrdená priznaná veľká príhoda krvácania vyskytla do prvých 12 mesiacov. U 3 pacientov (1,4 %) sa potvrdené priznané CRNM krvácanie hlásilo do prvých 12 mesiacov. Počas liečby nedošlo k žiadnym úmrtiam. Počas obdobia liečby sa u 3 pacientov (1,4 %) vyvinul posttrombotický syndróm (PTS) alebo sa u nich vyskytlo zhoršenie PTS do prvých 12 mesiacov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Perorálne podávanie dabigatran-etexilátu podľa dávkovacieho algoritmu definovaného protokolom viedlo k expozícii v rámci rozsahu pozorovaného u dospelých s DVT / PE. Na základe súhrnnej analýzy farmakokinetických údajov zo štúdií DIVERSITY a 1160.108 boli pozorované geometrické priemerné minimálne expozície 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml a 99,1 ng/ml pre 0 až < 2-ročných, 2 až < 12-ročných a 12 až < 18-ročných pacientov s VTE, v uvedenom poradí.

Skúsenosti u dospelých

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť dabigatranu po perorálnom podaní kapsúl Pradaxa bola približne 6,5 %.

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

Štúdia hodnotiaca pooperačnú absorpciu dabigatran-etexilátu 1-3 hodiny po chirurgickom výkone preukázala relatívne pomalú absorpciu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi, ktorá mala

pravidelný profil plazmatických koncentrácií v čase bez vysokých maximálnych hodnôt plazmatických koncentrácií. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahli 6 hodín po podaní v pooperačnom období kvôli spolupôsobiacim faktorom, ako sú anestézia, GI paréza a vplyvy chirurgického výkonu nezávisle od perorálnej liekovej formy. Ďalšia štúdia preukázala, že pomalá a oneskorená absorpcia je obvykle prítomná len v deň chirurgického výkonu. V nasledujúcich dňoch je absorpcia dabigatranu rýchla s maximálnymi plazmatickými koncentraciami dosiahnutými 2 hodiny po podaní lieku.

Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť dabigatran-etexilátu, ale oneskoruje čas dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií o 2 hodiny. Obalený granulát Pradaxa nie je kompatibilný s mliekom ani mliečnymi produktmi (pozri časť 4.5).

C_{max} a AUC boli úmerné dávke.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Dabigatran-etexilát sa po perorálnom podaní rýchlo a kompletne konvertuje na dabigatran, čo je aktívna forma v plazme. Hydrolytické štiepenie prekursora dabigatran-etexilátu na aktívny dabigatran katalyzované esterázou je predominantnou metabolickou reakciou.

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

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

Eliminácia

Plazmatické koncentrácie dabigatranu preukázali biexponenciálny pokles s priemerným terminálnym polčasom 11 hodín u zdravých starších jedincov. Po opakovanom podávaní sa pozoroval terminálny polčas asi 12-14 hodín. Polčas bol nezávislý od dávky. Pri poruche funkcie obličiek sa polčas predlžil, ako je uvedené v tabuľke 9.

Osobitné populácie

Obličková nedostatočnosť

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

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

Tabuľka 9: Polčas celkového dabigatranu u zdravých jedincov a jedincov s poruchou funkcie obličiek (dospelí).

Rýchlosť glomerulárnej filtrácie (CrCl) [ml/min]	Geometrický priemer (gCV %; rozsah) polčas [h]
> 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
> 50 ≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
> 30 ≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Dodatočne sa v prospektívnej, otvorenej, randomizovanej farmakokinetickej štúdii vyhodnocovala expozícia dabigatranu (pri minimálnej a maximálnej koncentrácii) u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVA) so závažnou poruchou funkcie obličiek (definovanou ako klírens kreatinínu [CrCl] 15-30 ml/min), ktorí dostávali 75 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne. Výsledkom tohto režimu bol geometrický priemer minimálnej koncentrácie 155 ng/ml (gCV 76,9 %), meraný tesne pred podaním ďalšej dávky, a geometrický priemer maximálnej koncentrácie 202 ng/ml (gCV 70,6 %), meraný dve hodiny po podaní poslednej dávky.

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

Porucha funkcie pečene

Nepozorovala sa žiadna zmena expozície dabigatranu u 12 dospelých jedincov zo stredne závažnou pečennou nedostatočnosťou (Child Pugh B) v porovnaní s 12 kontrolnými jedincami (pozri časť 4.4).

Pohlavie

U žien s fibriláciou predsiení boli v priemere o 30 % vyššie minimálne koncentrácie a koncentrácie po podaní dávky. Neodporúča sa úprava dávky (pozri časť 4.2).

Etnický pôvod

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

Farmakokinetické interakcie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Vplyv na ženskú fertilitu sa pozoroval vo forme redukcie implantácií a vzostupu preimplantačných strát pri dávke 70 mg/kg (5-násobok plazmatickej hladiny expozície u pacientov). Pri dávkach, ktoré

boli toxické pre matky (5 až 10-násobok plazmatickej hladiny expozície u pacientov), sa pozoroval na potkanoch a králikoch pokles hmotnosti plodu a menšia životaschopnosť spolu so vzostupom zmien na plodoch. V pre- a postnatálnej štúdii sa pozoroval vzostup fetálnej mortality pri dávkach, ktoré boli toxické pre samice (dávka zodpovedajúca plazmatickej expozičnej hladine 4-násobne vyššej, ako sa pozorovala u pacientiek).

V štúdii toxicity vykonanej na mladých potkanoch kmeňa Han Wistar sa mortalita spájala s príhodami krvácania pri podobných expozíciách, pri akých sa krvácanie pozorovalo u dospelých zvierat. U dospelých aj mladých potkanov sa mortalita považovala za súvisiacu s vystupňovanou farmakologickou aktivitou dabigatranu v spojení s pôsobením mechanických síl počas podávania a manipulácie. Údaje zo štúdie toxicity u mladých potkanov nenaznačovali zvýšenú citlivosť na toxicitu, ani žiadnu toxicitu špecifickú pre mladé zvieratá.

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

Dabigatran, aktívna zložka dabigatran-etexilátmesilátu, je v životnom prostredí stabilný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina vínna
arabská guma
hypromelóza
dimetikón 350
mastenec
hydroxypropylcelulóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení hliníkového vaku

Po prvom otvorení hliníkového vaku obsahujúceho vrecká s obaleným granulátom a vysušovadlom sa liek musí spotrebovať do 6 mesiacov.

Po prvom otvorení vrecka

Otvorené vrecko sa nesmie uchovávať a musí sa použiť okamžite po otvorení.

Po príprave

Po zmiešaní s jedlom alebo jablkovou šťavou sa má liek podať do 30 minút.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Hliníkový vak obsahujúci vrecká s obaleným granulátom sa má otvoriť len tesne pred použitím prvého vrecka na ochranu pred vlhkosťou.

Po otvorení hliníkového vaku sa jednotlivé vrecká majú uchovávať zatvorené a otvoriť až tesne pred

použitím na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkový vak obsahujúci 60 strieborných PET/Al/LDPE vreciek s obaleným granulátom a jedno vysušovadlo (označené nápisom „DO NOT EAT“ vrátane piktogramu a nápisu „SILICA GEL“).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/025
EU/1/08/442/026
EU/1/08/442/027
EU/1/08/442/028
EU/1/08/442/029
EU/1/08/442/030

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže kapsúl Pradaxa:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francúzsko

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže obaleného granulátu Pradaxa:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSURov tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne edukačný balíček pre každú terapeutickú indikáciu, určený všetkým lekárom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať/používať Pradaxu. Tento edukačný balíček je zameraný na zvýšenie povedomia o možnom riziku krvácania počas liečby Pradaxou a na poskytnutie smerníc, ako manažovať toto riziko.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí s národnou kompetentnou autoritou pred distribúciou edukačného balíčka odsúhlasiť obsah a formát edukačného materiálu spolu s komunikačným plánom. Edukačný balíček musí byť v členskom štáte dostupný na distribúciu pre všetky terapeutické indikácie pred uvedením na trh.

Edukačný balíček pre lekára má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručky pre predpisujúceho lekára
- Karty pre pacienta

Príručka pre predpisujúceho lekára má obsahovať nasledovné kľúčové odkazy o bezpečnosti:

- Podrobnosti o skupinách pacientov s potenciálne vyšším rizikom krvácania
- Informácie o liekoch, ktoré sú kontraindikované alebo ktoré sa majú používať so zvýšenou opatrnosťou kvôli riziku krvácania a/alebo zvýšenej expozícii dabigatranu
- Kontraindikáciu užívania u pacientov s umelými náhradami srdcových chlopní
- Dávkovacie tabuľky pre rôzne formy dávkovania (len pre pediatrické VTE)
- Odporúčanie na meranie funkcie obličiek
- Odporúčania na zníženie dávky u rizikových skupín pacientov (len pre indikácie u dospelých)
- Manažment situácií predávkovania
- Používanie koagulačných testov a ich interpretácia
- Informáciu o tom, že všetkým pacientom/ošetrovateľom má byť poskytnutá karta pre pacienta a majú byť poučení o:
 - Prejavoch alebo príznakoch krvácania a kedy požiadať o pomoc poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.
 - Dôležitosti dodržiavania liečby
 - Nevyhnutnosti nosiť kartu pre pacienta stále so sebou
 - Potrebe informovať zdravotníckych pracovníkov o všetkých liekoch, ktoré pacient aktuálne užíva
 - Potrebe informovať zdravotníckych pracovníkov, že užívajú Pradaxu, ak je u nich potrebné vykonať akýkoľvek chirurgický výkon alebo invazívny zákrok.
- Pokynoch, ako užívať Pradaxu

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má v každom balení lieku poskytnúť aj kartu pre pacienta, ktorej text je zahrnutý v Prílohe III.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA BLISTER pre 75 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 75 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

10 × 1 tvrdá kapsula

30 × 1 tvrdá kapsula

60 × 1 tvrdá kapsula

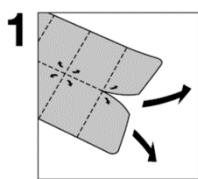
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámate.

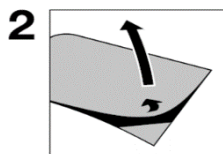
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Vnútri sa nachádza karta pre pacienta.



Oddeľte



Odlúpnite

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/442/001 10 × 1 tvrdá kapsula
EU/1/08/442/002 30 × 1 tvrdá kapsula
EU/1/08/442/003 60 × 1 tvrdá kapsula
EU/1/08/442/017 60 × 1 tvrdá kapsula

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 75 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE 75 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 75 mg tvrdé kapsuly kapsula
dabigatran-etexilát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

 Odlúpnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BIELYCH BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE 75 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 75 mg tvrdé kapsuly kapsula
dabigatran-etexilát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

 Odlúpnite

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM A VNÚTORNOM OBALE
ŠKATULEKA A ŠTÍTOK NA FLAŠKU pre 75 mg**

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 75 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula
60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámate.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie
Vnútri sa nachádza karta pre pacienta.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po prvom otvorení fľašky spotrebujte liek do 4 mesiacov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 75 mg kapsuly (len na škatuľke, nie na štítku fľašky)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. (len na škatuľke, nie na štítku fľašky)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

(len na škatuľke, nie na štítku fľašky)

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA BLISTER pre 110 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 110 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

10 × 1 tvrdá kapsula

30 × 1 tvrdá kapsula

60 × 1 tvrdá kapsula

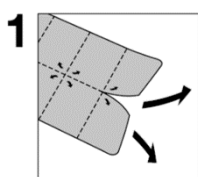
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámta.

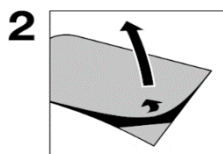
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Vnútri sa nachádza karta pre pacienta.



Oddeľte



Odlúpnite

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/442/005 10 × 1 tvrdá kapsula
EU/1/08/442/006 30 × 1 tvrdá kapsula
EU/1/08/442/007 60 × 1 tvrdá kapsula
EU/1/08/442/018 60 × 1 tvrdá kapsula

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 110 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VIACPOČETNÉ BALENIE OBSAHUJÚCE 180 KAPSÚL (3 BALENIA PO 60 TVRDÝCH KAPSÚL) – BEZ „BLUE BOXU“ – 110 mg TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 110 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

60 × 1 tvrdá kapsula. Zložka viacpočetného balenia, nemožno ju predávať oddelene.

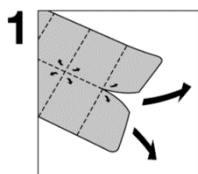
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámate.

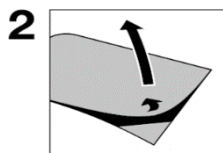
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Vnútri sa nachádza karta pre pacienta.



Oddeľte



Odlúpnite

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/014

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 110 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠTÍTOK VONKAJŠIEHO OBALU VIACPOČETNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO 180 KAPSÚL (3 BALENIA PO 60 TVRDÝCH KAPSÚL), ZABALENÉHO V PRIEHLADNEJ FÓLII VRÁTANE „BLUE BOXU“ – 110 mg TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 110 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

Viacpočetné balenie: 180 (3 balenia 60 × 1) tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) POÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámate.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/014

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 110 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VIACPOČETNÉ BALENIE OBSAHUJÚCE 100 KAPSÚL (2 BALENIA PO 50 TVRDÝCH KAPSÚL) – BEZ „BLUE BOXU“ – 110 mg TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 110 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

50 × 1 tvrdá kapsula. Zložka viacpočetného balenia, nemožno ju predávať oddelene.

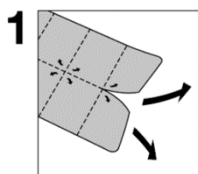
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámate.

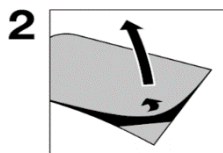
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Vnútri sa nachádza karta pre pacienta.



Oddeľte



Odlúpnite

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/015

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 110 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠTÍTOK VONKAJŠIEHO OBALU VIACPOČETNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO
100 KAPSÚL (2 BALENIA PO 50 TVRDÝCH KAPSÚL), ZABALENÉHO V PRIEHLADNEJ
FÓLII – VRÁTANE „BLUE BOXU“ – 110 mg TVRDÉ KAPSULY**

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 110 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

Viacpočetné balenie: 100 (2 balenia 50 × 1) tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámate.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/015

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 110 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE 110 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly kapsula
dabigatran-etexilát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

 Odlúpnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BIELYCH BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE 110 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly kapsula
dabigatran-etexilát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

 Odlúpnite

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATULEKA A ŠTÍTOK NA FľaŠKU pre 110 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 110 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula
60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámete.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie
Vnútri sa nachádza karta pre pacienta.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po prvom otvorení fľašky spotrebujte liek do 4 mesiacov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 110 mg kapsuly (len na škatuľke, nie na štítku fľašky)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. (len na škatuľke, nie na štítku fľašky)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

(len na škatuľke, nie na štítku fľašky)

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA BLISTER pre 150 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 150 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

10 × 1 tvrdá kapsula

30 × 1 tvrdá kapsula

60 × 1 tvrdá kapsula

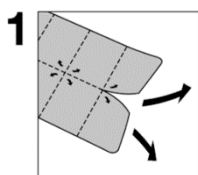
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámtе.

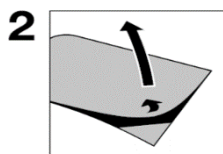
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Vnútri sa nachádza karta pre pacienta.



Oddeľte



Odlúpnite

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/442/009 10 × 1 tvrdá kapsula
EU/1/08/442/010 30 × 1 tvrdá kapsula
EU/1/08/442/011 60 × 1 tvrdá kapsula
EU/1/08/442/019 60 × 1 tvrdá kapsula

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 150 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VIACPOČETNÉ BALENIE OBSAHUJÚCE 180 KAPSÚL (3 BALENIA PO 60 TVRDÝCH KAPSÚL) – BEZ „BLUE BOXU“ – 150 mg TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 150 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

60 × 1 tvrdá kapsula. Zložka viacpočetného balenia, nemožno ju predávať oddelene.

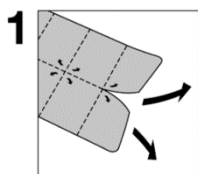
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámate.

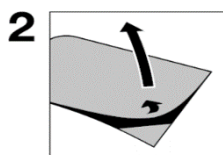
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Vnútri sa nachádza karta pre pacienta.



Oddeľte



Odlúpnite

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 150 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠTÍTOK VONKAJŠIEHO BALENIA VIACPOČETNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO
180 KAPSÚL (3 BALENIA PO 60 TVRDÝCH KAPSÚL), ZABALENÉHO V PRIEHLADNEJ
FÓLII – VRÁTANE „BLUE BOXU“ – 150 mg TVRDÉ KAPSULY**

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 150 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

Viacpočetné balenie: 180 (3 balenia 60 × 1) tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámate.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 150 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VIACPOČETNÉ BALENIE OBSAHUJÚCE 100 KAPSÚL (2 BALENIA PO 50 TVRDÝCH KAPSÚL) – BEZ „BLUE BOXU“ – 150 mg TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 150 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

50 × 1 tvrdá kapsula. Zložka viacpočetného balenia, nemožno ju predávať oddelene.

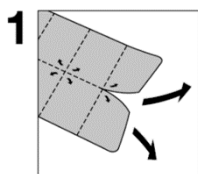
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámate.

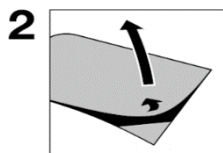
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Vnútri sa nachádza karta pre pacienta.



Oddeľte



Odlúpnite

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/016

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 150 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠTÍTOK VONKAJŠIEHO BALENIA VIACPOČETNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO 100 KAPSÚL (2 BALENIA PO 50 TVRDÝCH KAPSÚL), ZABALENÉHO V PRIEHLADNEJ FÓLII – VRÁTANE „BLUE BOXU“ – 150 mg TVRDÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 150 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

Viacpočetné balenie: 100 (2 balenia 50 × 1) tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámate.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/016

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 150 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE 150 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 150 mg tvrdé kapsuly kapsula
dabigatran-etexilát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

 Odlúpnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BIELÝCH BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE 150 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 150 mg tvrdé kapsuly kapsula
dabigatran-etexilát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

 Odlúpnite

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATULEKA A ŠTÍTOK NA FľaŠKU pre 150 mg

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 150 mg tvrdé kapsuly
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula
60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prehltnite vcelku, kapsulu nežujte ani nelámate.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie
Vnútri sa nachádza karta pre pacienta.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po prvom otvorení fľašky spotrebujte liek do 4 mesiacov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/013

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 150 mg kapsuly (len na škatuľke, nie na štítku)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. (len na škatuľke, nie na štítku fľašky)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

(len na škatuľke, nie na štítku fľašky)

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

SKLADACIA ŠKATUĽKA PRE OBALENÝ GRANULÁT

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 20 mg obalený granulát
Pradaxa 30 mg obalený granulát
Pradaxa 40 mg obalený granulát
Pradaxa 50 mg obalený granulát
Pradaxa 110 mg obalený granulát
Pradaxa 150 mg obalený granulát
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 20 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 30 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 40 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 50 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 110 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 150 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

obalený granulát
60 vreciek s obaleným granulátom

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie
Vnútri sa nachádza karta pre pacienta a písomná informácia pre používateľa v miestnom jazyku.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po prvom otvorení spotrebujte liek do 6 mesiacov.

Vrecká uchovávajúte uzavreté až do použitia.
Po zmiešaní s jedlom alebo jablkovou šťavou použite do 30 minút.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Hliníkový vak obsahujúci vrecká s obaleným granulátom Pradaxa sa má otvoriť len tesne pred použitím prvého vrecka na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/025 60 × 20 mg obaleného granulátu Pradaxa
EU/1/08/442/026 60 × 30 mg obaleného granulátu Pradaxa
EU/1/08/442/027 60 × 40 mg obaleného granulátu Pradaxa
EU/1/08/442/028 60 × 50 mg obaleného granulátu Pradaxa
EU/1/08/442/029 60 × 110 mg obaleného granulátu Pradaxa
EU/1/08/442/030 60 × 150 mg obaleného granulátu Pradaxa

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pradaxa 20 mg obalený granulát
Pradaxa 30 mg obalený granulát
Pradaxa 40 mg obalený granulát
Pradaxa 50 mg obalený granulát
Pradaxa 110 mg obalený granulát
Pradaxa 150 mg obalený granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

HLINÍKOVÝ VAK PRE OBALENÝ GRANULÁT

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 20 mg obalený granulát
Pradaxa 30 mg obalený granulát
Pradaxa 40 mg obalený granulát
Pradaxa 50 mg obalený granulát
Pradaxa 110 mg obalený granulát
Pradaxa 150 mg obalený granulát
dabigatran-etexilát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 20 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 30 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 40 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 50 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 110 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
Každé vrečko obsahuje obalený granulát s 150 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

obalený granulát
60 vreciek s obaleným granulátom

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po prvom otvorení spotrebujte liek do 6 mesiacov.
Vrecká uchovávajte uzavreté až do použitia.

Po zmiešaní s jedlom alebo jablkovou šťavou použite do 30 minút.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Hliníkový vak obsahujúci vrecká s obaleným granulátom Pradaxa sa má otvoriť len tesne pred použitím prvého vrecka na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/442/025 60 × 20 mg obaleného granulátu Pradaxa
EU/1/08/442/026 60 × 30 mg obaleného granulátu Pradaxa
EU/1/08/442/027 60 × 40 mg obaleného granulátu Pradaxa
EU/1/08/442/028 60 × 50 mg obaleného granulátu Pradaxa
EU/1/08/442/029 60 × 110 mg obaleného granulátu Pradaxa
EU/1/08/442/030 60 × 150 mg obaleného granulátu Pradaxa

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

VRECKO PRE OBALENÝ GRANULÁT

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 20 mg obalený granulát
Pradaxa 30 mg obalený granulát
Pradaxa 40 mg obalený granulát
Pradaxa 50 mg obalený granulát
Pradaxa 110 mg obalený granulát
Pradaxa 150 mg obalený granulát
dabigatran-etexilát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Pradaxa 75 mg tvrdé kapsuly dabigatran-etexilát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Pradaxa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pradaxu
3. Ako užívať Pradaxu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pradaxu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pradaxa a na čo sa používa

Pradaxa obsahuje liečivo dabigatran-etexilát a patrí do skupiny liekov nazývaných antikoagulanciá. Pôsobí tak, že blokuje účinok látky v organizme, ktorá sa zúčastňuje na tvorbe krvných zrazenín.

Pradaxa sa používa u dospelých na:

- zabránenie vzniku krvných zrazenín v žilách po operačnom nahradení kolenného alebo bedrového kĺbu,

Pradaxa sa používa u detí na:

- liečbu krvných zrazenín a na zabránenie opätovného výskytu krvných zrazenín.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pradaxu

Neužívajte Pradaxu

- ak ste alergický na dabigatran-etexilát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek,
- ak práve krvácate,
- ak máte ochorenie telesného orgánu, ktoré zvyšuje riziko závažného krvácania (napr. žalúdočný vred, poranenie mozgu alebo krvácanie do mozgu, nedávne operácie mozgu alebo očí),
- ak máte zvýšenú náchylnosť na krvácanie. Môže byť vrodená, z neznámeho dôvodu alebo spôsobená inými liekmi.
- ak užívate lieky proti zrážaniu krvi (napr. warfarín, rivaroxaban, apixaban alebo heparín), s výnimkou zmeny antikoagulačnej liečby, keď dostávate heparín počas zavedenia venózneho alebo arteriálneho katétra na udržanie priechodnosti katétra alebo počas obnovovania vášho normálneho srdcového rytmu postupom nazývaným katérová ablácia pri fibrilácii predsiení,

- ak máte závažne znížené pečeňové funkcie alebo ochorenie pečene, ktoré môže zapríčiniť smrť,
- ak užívate perorálne ketokonazol alebo itraconazol, lieky na liečbu plesňových infekcií,
- ak užívate perorálny cyklosporín, liek, ktorý zabraňuje odvrhnutiu orgánu po transplantácii,
- ak užívate dronedarón, liek, ktorý sa používa na liečbu abnormálneho tlkotu srdca,
- ak užívate liek obsahujúci kombináciu glecapreviru a pibrentasviru, antivírusový liek, ktorý sa používa na liečbu hepatitídy C,
- ak ste dostali umelú srdcovú chlopňu, ktorá si vyžaduje neustále riedenie krvi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Pradaxu, obráťte sa na svojho lekára. Ak sa u vás počas liečby týmto liekom vyvinú príznaky alebo ak idete podstúpiť operáciu, možno bude tiež potrebné, aby ste sa porozprávali s lekárom.

Ak máte alebo ste mali akékoľvek ochorenie alebo zdravotný problém, najmä ak je uvedený v nasledovnom zozname, **povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.**

- ak máte zvýšené riziko krvácania, napríklad:
 - ak ste nedávno krvácali,
 - ak ste sa počas predchádzajúceho mesiaca podrobili chirurgickému odstráneniu tkaniva (biopsii),
 - ak ste mali závažný úraz (napr. zlomeninu kosti, úraz hlavy alebo akýkoľvek úraz vyžadujúci si chirurgickú liečbu),
 - ak máte zápal pažeráka alebo žalúdka,
 - ak máte ťažkosti s refluxom (návratom) žalúdočných štiav do pažeráka,
 - ak dostávate lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania. Pozri „Iné lieky a Pradaxa“ nižšie,
 - ak užívate protizápalové lieky ako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam,
 - ak máte infekciu srdca (bakteriálnu endokarditídu),
 - ak je vám známe, že máte zníženú funkciu obličiek alebo trpíte dehydratáciou (príznaky zahŕňajú pocit smädu a vylučovanie zmenšeného objemu tmavo sfarbeného (koncentrovaného) / peniaceho moču),
 - ak ste starší ako 75 rokov,
 - ak ste dospelý pacient a vážite 50 kg alebo menej,
 - len pri používaní u detí: ak má dieťa infekciu okolo mozgu alebo v mozgu.
- ak ste prekonali srdcový infarkt alebo ak vám bolo diagnostikované ochorenie, ktoré zvyšuje riziko výskytu srdcového infarktu.
- ak máte ochorenie pečene, ktoré sa spája so zmenami v krvných testoch. V tomto prípade sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Pradaxy

- ak potrebujete podstúpiť operáciu:
V tom prípade bude potrebné Pradaxu dočasne vysadiť z dôvodu zvýšeného rizika krvácania počas operácie a krátko po operácii. Je veľmi dôležité, aby ste Pradaxu užili pred operáciou a po operácii presne v čase, ktorý vám nariadil váš lekár.
- ak operácia zahŕňa katéter alebo injekciu podanú do chrbtice (napr. pri epidurálnej alebo spinálnej anestézii alebo na zníženie bolesti):
 - je veľmi dôležité, aby ste Pradaxu užili pred operáciou a po operácii presne v čase, ktorý vám nariadil váš lekár,
 - ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak po ukončení anestézie zaznamenáte zníženú citlivosť alebo slabosť nôh alebo máte problémy s črevami alebo močovým mechúrom, pretože bude potrebná neodkladná starostlivosť.

- ak ste spadli alebo ste sa zranili počas liečby, najmä ak ste si udreli hlavu. Vyhľadajte, prosím, lekársku službu prvej pomoci. Môže byť potrebné, aby vás vyšetril lekár, pretože môžete mať zvýšené riziko krvácania.
- ak viete, že máte ochorenie nazývané antifosfolipidový syndróm (ochorenie imunitného systému, ktoré spôsobuje zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín), obráťte sa na svojho lekára, ktorý rozhodne o potrebe zmeniť liečbu.

Iné lieky a Pradaxa

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. **Obzvlášť musíte informovať svojho lekára skôr, ako začnete užívať Pradaxu, ak užívate jeden z nižšie uvedených liekov:**

- lieky na znižovanie krvnej zrážavosti (napr. warfarín, fenprokumón, acenokumarol, heparín, klopidoogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová),
- lieky na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol, itraconazol), pokiaľ sa nenanášajú len na pokožku,
- lieky na liečbu abnormálneho srdcového rytmu (napr. amiodarón, dronedarón, chinidín, verapamil),
Ak užívate lieky s obsahom amiodarónu, chinidínu alebo verapamilu, lekár vám môže nariadiť, aby ste používali zníženú dávku Pradaxy, v závislosti od ochorenia, pre ktoré vám bola predpísaná. Pozri tiež časť 3.
- lieky, ktoré zabráňujú odvrhnutiu orgánu po transplantácii (napr. takrolimus, cyklosporín),
- liek obsahujúci kombináciu glekapreviru a pibrentasviru (antivírusový liek, ktorý sa používa na liečbu hepatitídy C),
- protizápalové a bolesť utišujúce lieky (napr. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak),
- ľubovník bodkovaný, rastlinný liek na liečbu depresie,
- lieky na liečbu depresie nazývané selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu,
- rifampicín alebo klaritromycín (dve antibiotiká),
- antivirotiká na liečbu AIDS (napr. ritonavir),
- niektoré lieky na liečbu epilepsie (napr. karbamazepín, fenytoín).

Tehotenstvo a dojčenie

Účinky Pradaxy na tehotenstvo a plod nie sú známe. Ak ste tehotná, nesmiete užívať tento liek, pokiaľ vám lekár neodporučí, že je to bezpečné. Ak ste žena v plodnom veku, počas užívania Pradaxy sa máte vyvarovať otehotneniu.

Počas liečby Pradaxou nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pradaxa nemá žiadne známe účinky na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Pradaxu

Pradaxa kapsuly sa môžu používať u dospelých a detí vo veku 8 rokov a starších, ktorí sú schopní prehltnúť celé kapsuly. Na liečbu detí mladších ako 12 rokov hneď, keď sú schopné prehltnúť mäkké jedlo, je dostupný obalený granulát Pradaxa.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Pri nasledovných stavoch užívajte Pradaxu podľa odporúčaní:

Zabránenie vzniku krvnej zrazeniny po operačnom nahradení kolenného alebo bedrového kĺbu

Odporúčaná dávka je **220 mg jedenkrát denne** (užíva sa ako 2 kapsuly po 110 mg).

Ak máte **zníženú funkciu obličiek** o viac ako polovicu alebo máte **75 rokov alebo ste starší**, odporúčaná dávka je **150 mg jedenkrát denne** (užíva sa ako 2 kapsuly po 75 mg).

Ak užívate lieky s obsahom **amiodarónu, chinidínu alebo verapamilu**, odporúčaná dávka je **150 mg jedenkrát denne** (užíva sa ako 2 kapsuly po 75 mg).

Ak užívate **lieky s obsahom verapamilu a funkcia vašich obličiek je znížená** o viac ako polovicu, máte užívať zníženú dávku Pradaxy **75 mg**, pretože môžete mať zvýšené riziko krvácania.

Po oboch typoch operácií sa liečba nemá začať, ak sa spozoruje krvácanie z operovaného miesta. Ak sa liečba nemôže začať do jedného dňa od operácie, treba začať dávkou 2 kapsuly jedenkrát denne.

Po operačnom nahradení kolenného kĺbu

Liečbu Pradaxou máte začať 1-4 hodiny po ukončení operácie užitím jednej kapsuly. Potom sa majú užívať 2 kapsuly jedenkrát denne, celkovo 10 dní.

Po operačnom nahradení bedrového kĺbu

Liečbu Pradaxou máte začať 1-4 hodiny po ukončení operácie užitím jednej kapsuly. Potom sa majú užívať 2 kapsuly jedenkrát denne, celkovo 28-35 dní.

Liečba krvných zrazenín a zabránenie opätovného výskytu krvných zrazenín u detí

Pradaxa sa má užívať dvakrát denne, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý deň približne v rovnaký čas. Dávkovací interval má byť podľa možnosti čo najbližšie k 12 hodinám.

Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti a veku. Váš lekár určí správnu dávku. Váš lekár môže upraviť dávku v priebehu liečby. Pokračujte v používaní všetkých ostatných liekov, ak vám lekár nepovedal, že ich máte prestať používať.

Tabuľka 1 uvádza jednotlivú dávku a celkovú dennú dávku Pradaxy v miligramoch (mg). Dávky závisia od pacientovej telesnej hmotnosti (kg) a veku uvádzaného v rokoch.

Tabuľka 1: Tabuľka dávkovania pre kapsuly Pradaxa

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v rokoch		
11 až menej ako 13 kg	8 až menej ako 9 rokov	75	150
13 až menej ako 16 kg	8 až menej ako 11 rokov	110	220
16 až menej ako 21 kg	8 až menej ako 14 rokov	110	220
21 až menej ako 26 kg	8 až menej ako 16 rokov	150	300
26 až menej ako 31 kg	8 až menej ako 18 rokov	150	300
31 až menej ako 41 kg	8 až menej ako 18 rokov	185	370
41 až menej ako 51 kg	8 až menej ako 18 rokov	220	440
51 až menej ako 61 kg	8 až menej ako 18 rokov	260	520
61 až menej ako 71 kg	8 až menej ako 18 rokov	300	600
71 až menej ako 81 kg	8 až menej ako 18 rokov	300	600
81 kg alebo viac	10 až menej ako 18 rokov	300	600

Jednotlivé dávky vyžadujúce kombinácie viac ako jednej kapsuly:

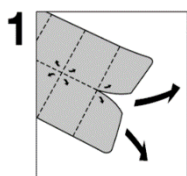
- 300 mg: dve 150 mg kapsuly alebo
štyri 75 mg kapsuly
- 260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg kapsula alebo
jedna 110 mg a dve 75 mg kapsuly
- 220 mg: dve 110 mg kapsuly
- 185 mg: jedna 75 mg a jedna 110 mg kapsula
- 150 mg: jedna 150 mg kapsula alebo
dve 75 mg kapsuly

Ako užívať Pradaxu

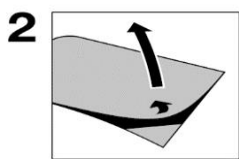
Pradaxa sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Kapsula sa má prehltnúť celá a zapíť pohárom vody, aby sa zabezpečil prechod kapsuly do žalúdka. Nelámte, nežujte ani nevyprázdňujte pelety z kapsuly, keďže to môže zvýšiť riziko krvácania.

Pokyny na otvorenie blistrov

Nasledujúce obrázky zobrazujú, ako sa majú kapsuly Pradaxy vyberať z blistra.



Z plátu blistra oddelíte pozdĺž perforovanej čiary jeden samostatný blister.



Odlúpnite fóliu na zadnej strane blistra a vyberte kapsulu.

- Nepretláčajte kapsuly cez fóliu blistra.
- Neodstraňujte fóliu blistra skôr, ako potrebujete užiť kapsulu.

Pokyny pre fľašku

- Otvorte zatlačením a otočením viečka.
- Po vybratí kapsuly vráťte viečko späť na fľašku a ihneď po užití dávky fľašku pevne uzatvorte.

Zmena antikoagulačnej liečby

Svoju antikoagulačnú liečbu nemeňte bez špeciálnej konzultácie s vaším lekárom.

Ak užijete viac Pradaxy, ako máte

Užitie príliš veľkého množstva tohto lieku zvyšuje riziko krvácania. Ak ste užili príliš veľa kapsúl, okamžite sa obráťte na svojho lekára. K dispozícii sú špecifické možnosti liečby.

Ak zabudnete užiť Pradaxu

Zabránenie vzniku krvnej zrazeniny po operačnom nahradení kolenného alebo bedrového kĺbu

Pokračujte v užívaní ďalšou dennou dávkou Pradaxy užitím v nasledujúci deň v rovnakom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Liečba krvných zrazenín a zabránenie opätovného výskytu krvných zrazenín u detí

Zabudnutá dávka sa môže stále užiť do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou.

Ak je zostávajúci čas pred nasledujúcou plánovanou dávkou kratší ako 6 hodín, zabudnutá dávka sa má vynechať.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Pradaxu

Pradaxu užívajte presne podľa predpisu. Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, pretože pri predčasnom prerušení liečby môže byť riziko vzniku krvnej zrazeniny vyššie. Ak máte po užití Pradaxy trávacie ťažkosti, obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pradaxa ovplyvňuje zrážanie krvi, takže väčšina vedľajších účinkov súvisí s prejavmi ako sú modriny alebo krvácanie. Môže sa vyskytnúť rozsiahle alebo závažné krvácanie, čo predstavuje najzávažnejšie vedľajšie účinky a ktoré bez ohľadu na miesto môže viesť k oslabeniu, ohrozeniu života alebo dokonca k smrti. V niektorých prípadoch nemusia byť tieto krvácania viditeľné.

Ak sa u vás vyskytne akékoľvek krvácanie, ktoré neprestáva, alebo ak sa u vás objavia prejavy rozsiahleho krvácania (neobyčajná slabosť, únava, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo opuch z neurčenej príčiny), okamžite kontaktujte svojho lekára. Lekár sa môže rozhodnúť, že vás bude starostlivo sledovať alebo vám zmení liek.

Ak sa u vás vyskytne závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Možné vedľajšie účinky uvedené nižšie sú zoradené podľa pravdepodobnosti ich výskytu.

Zabránenie vzniku krvnej zrazeniny po operačnom nahradení kolenného alebo bedrového kĺbu

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie množstva hemoglobínu v krvi (látka v červených krvinkách),
- neobvyklé výsledky laboratórnych testov pečňových funkcií.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- môže dôjsť ku krvácaniu z nosa, do žalúdka alebo čriev, z penisu/pošvy alebo do močových ciest (vrátane krvi v moči, ktorá sfarbí moč na ružovo alebo červeno), z hemoroidov, z konečníka, pod kožu, do kĺbov, z poranenia alebo po poranení alebo po operácii,
- vznik modrín alebo podliatin vyskytujúcich sa po operácii,
- krv zistená v stolici pri laboratórnom vyšetrení,
- znížený počet červených krviniek v krvi,
- pokles podielu krviniek,
- alergická reakcia,
- vracanie,
- časté vyprázdňovanie alebo vodnatá stolica,
- pocit nevoľnosti,
- výtok z rany (tekutina vytekajúca z operačnej rany),
- zvýšené pečňové enzýmy,
- zožltnutá koža alebo očné bielka spôsobené problémami s pečeňou alebo krvou.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- krvácanie,
- môže dôjsť ku krvácaniu do mozgu, z operačného rezu, z miesta podania injekcie alebo z miesta zavedenia katétra do žily,
- krvavo sfarbený výtok z miesta zavedenia katétra do žily,
- vykašliavanie krvi alebo krvou sfarbený hlien,
- znížený počet krvných doštičiek v krvi,
- znížený počet červených krviniek v krvi po operácii,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje opuch tváre alebo hrdla,
- kožná vyrážka vyskytujúca sa ako tmavočervené, vystúpené, svrbíace hrčky spôsobené alergickou reakciou,
- náhla zmena pokožky týkajúca sa farby alebo vzhľadu,
- svrbenie,
- vred v žalúdku alebo črevách (vrátane vredu pažeráka),
- zápal pažeráka a žalúdka,
- reflux (návrat) žalúdočných štiav do pažeráka,
- bolesť brucha alebo bolesť žalúdka,
- tráviace ťažkosti,
- ťažkosti pri prehĺtaní,
- tekutina vytekajúca z rany,
- tekutina vytekajúca z rany po operácii.

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- ťažkosti s dýchaním alebo sipot,
- zníženia počtu alebo dokonca chýbajúce biele krvinky (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami)
- vypadávanie vlasov.

Liečba krvných zrazenín a zabránenie opätovného výskytu krvných zrazenín u detí

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- znížený počet červených krviniek v krvi,
- znížený počet krvných doštičiek v krvi,
- kožná vyrážka vyskytujúca sa ako tmavočervené, vystúpené, svrbíace hrčky spôsobené alergickou reakciou,
- náhla zmena pokožky týkajúca sa farby alebo vzhľadu,
- vznik modrín,
- krvácanie z nosa,
- reflux (návrat) žalúdočných štiav do pažeráka,
- vracanie,
- pocit nevoľnosti,
- časté vyprázdňovanie alebo vodnatá stolica,
- tráviace ťažkosti,
- vypadávanie vlasov.
- zvýšené pečeňové enzýmy.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zníženie počtu bielych krviniek (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami),
- môže dôjsť ku krvácaniu do žalúdka alebo čriev, z mozgu, z konečníka, z penisu/pošvy alebo do močových ciest (vrátane krvi v moči, ktorá sfarbí moč na ružovo alebo červeno) alebo pod kožu,
- zníženie množstva hemoglobínu v krvi (látka v červených krvinkách),
- pokles podielu krviniek,
- svrbenie,
- vykašliavanie krvi alebo krvou sfarbený hlien,

- bolesť brucha alebo bolesť žalúdka,
- zápal pažeráka a žalúdka,
- alergická reakcia,
- ťažkosti pri prehltaní,
- zožltnutá koža alebo očné bielka spôsobené problémami s pečeňou alebo krvou.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- nedostatok bielych krviniek (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami),
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje opuch tváre alebo hrdla,
- ťažkosti s dýchaním alebo sipot,
- krvácanie,
- môže dôjsť ku krvácaniu do kĺbov alebo z poranenia, z operačného rezu, z poranenia, z miesta podania injekcie alebo z miesta zavedenia katétra do žily,
- môže dôjsť ku krvácaniu z hemoroidov,
- vred v žalúdku alebo črevách (vrátane vredu pažeráka),
- neobvyklé výsledky laboratórnych testov pečeňových funkcií.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pradaxu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, blistri alebo fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Blister: Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaška: Po prvom otvorení fľašky spotrebujte liek do 4 mesiacov. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pradaxa obsahuje

- Liečivo je dabigatran. Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
- Ďalšie zložky sú kyselina vínna, arabská guma, hypromelóza, dimetikón 350, mastenec a hydroxypropylcelulóza.
- Obal kapsuly obsahuje karagénan, chlorid draselný, oxid titaničitý a hypromelózu.
- Tlačiarenská čerň obsahuje šelak, čierny oxid železitý a hydroxid draselný.

Ako vyzerá Pradaxa a obsah balenia

Pradaxa 75 mg sú tvrdé kapsuly (približne 18 × 6 mm) s nepriehľadným, bielym viečkom

a nepriehľadným, bielym telom. Logo spoločnosti Boehringer Ingelheim je vyznačené na viečku a „R75“ na tele tvrdej kapsuly.

Tento liek je dostupný v baleniach obsahujúcich 10×1 , 30×1 alebo 60×1 tvrdú kapsulu v hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami. Okrem toho je Pradaxa dostupná v baleniach obsahujúcich 60×1 tvrdú kapsulu v bielych hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Tento liek je tiež dostupný v polypropylénových (plastových) fľaškách so 60 tvrdými kapsulami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

a

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бюрингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

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

Písomná informácia pre používateľa

Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly dabigatran-etexilát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Pradaxa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pradaxu
3. Ako užívať Pradaxu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pradaxu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pradaxa a na čo sa používa

Pradaxa obsahuje liečivo dabigatran-etexilát a patrí do skupiny liekov nazývaných antikoagulanciá. Pôsobí tak, že blokuje účinok látky v organizme, ktorá sa zúčastňuje na tvorbe krvných zrazenín.

Pradaxa sa používa u dospelých na:

- zabránenie vzniku krvných zrazenín v žilách po operačnom nahradení kolenného alebo bedrového kĺbu,
- zabránenie vzniku krvných zrazenín v mozgu (cievna mozgová príhoda) a iných cievach v organizme, ak máte formu nepravidelného srdcového rytmu nazývanú nevalvulárna fibrilácia predsiení a aspoň jeden ďalší rizikový faktor,
- liečbu krvných zrazenín v žilách nôh a pľúc a zabránenie opätovného vzniku krvných zrazenín v žilách nôh a pľúc.

Pradaxa sa používa u detí na:

- liečbu krvných zrazenín a na zabránenie opätovného výskytu krvných zrazenín.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pradaxu

Neužívajte Pradaxu

- ak ste alergický na dabigatran-etexilát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek,
- ak práve krvácate,
- ak máte ochorenie telesného orgánu, ktoré zvyšuje riziko závažného krvácania (napr. žalúdočný vred, poranenie mozgu alebo krvácanie do mozgu, nedávne operácie mozgu alebo očí),

- ak máte zvýšenú náchylnosť na krvácanie. Môže byť vrodená, z neznámeho dôvodu alebo spôsobená inými liekmi.
- ak užívate lieky proti zrážaniu krvi (napr. warfarín, rivaroxaban, apixaban alebo heparín), s výnimkou zmeny antikoagulačnej liečby, keď dostávate heparín počas zavedenia venózneho alebo arteriálneho katétra na udržanie priechodnosti katétra alebo počas obnovovania vášho normálneho srdcového rytmu postupom nazývaným katéetrová ablácia pri fibrilácii predsiení,
- ak máte závažné znížené pečenné funkcie alebo ochorenie pečene, ktoré môže zapríčiniť smrť,
- ak užívate perorálne ketokonazol alebo itrakonazol, lieky na liečbu plesňových infekcií,
- ak užívate perorálny cyklosporín, liek, ktorý zabráňuje odvrhnutiu orgánu po transplantácii,
- ak užívate dronedarón, liek, ktorý sa používa na liečbu abnormálneho tlkotu srdca,
- ak užívate liek obsahujúci kombináciu glecapreviru a pibrentasviru, antivírusový liek, ktorý sa používa na liečbu hepatitídy C,
- ak ste dostali umelú srdcovú chlopňu, ktorá si vyžaduje neustále riedenie krvi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Pradaxu, obráťte sa na svojho lekára. Ak sa u vás počas liečby týmto liekom vyvinú príznaky alebo ak idete podstúpiť operáciu, možno bude tiež potrebné, aby ste sa porozprávali s lekárom.

Ak máte alebo ste mali akékoľvek ochorenie alebo zdravotný problém, najmä ak je uvedený v nasledovnom zozname, **povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.**

- ak máte zvýšené riziko krvácania, napríklad:
 - ak ste nedávno krvácali,
 - ak ste sa počas predchádzajúceho mesiaca podrobili chirurgickému odstráneniu tkaniva (biopsii),
 - ak ste mali závažný úraz (napr. zlomeninu kosti, úraz hlavy alebo akýkoľvek úraz vyžadujúci si chirurgickú liečbu),
 - ak máte zápal pažeráka alebo žalúdka,
 - ak máte ťažkosti s refluxom (návratom) žalúdočných štiav do pažeráka,
 - ak dostávate lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania. Pozri „Iné lieky a Pradaxa“ nižšie,
 - ak užívate protizápalové lieky ako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam,
 - ak máte infekciu srdca (bakteriálnu endokarditídu),
 - ak je vám známe, že máte zníženú funkciu obličiek alebo trpíte dehydratáciou (príznaky zahŕňajú pocit smädu a vylučovanie zmenšeného objemu tmavo sfarbeného (koncentrovaného) / peniaceho moču),
 - ak ste starší ako 75 rokov,
 - ak ste dospelý pacient a vážite 50 kg alebo menej,
 - len pri používaní u detí: ak má dieťa infekciu okolo mozgu alebo v mozgu.
- ak ste prekonali srdcový infarkt alebo ak vám bolo diagnostikované ochorenie, ktoré zvyšuje riziko výskytu srdcového infarktu.
- ak máte ochorenie pečene, ktoré sa spája so zmenami v krvných testoch. V tomto prípade sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Pradaxy

- ak potrebujete podstúpiť operáciu:
V tom prípade bude potrebné Pradaxu dočasne vysadiť z dôvodu zvýšeného rizika krvácania počas operácie a krátko po operácii. Je veľmi dôležité, aby ste Pradaxu užili pred operáciou a po operácii presne v čase, ktorý vám nariadil váš lekár.
- ak operácia zahŕňa katéter alebo injekciu podanú do chrbtice (napr. pri epidurálnej alebo

spinálnej anestézii alebo na zníženie bolesti):

- je veľmi dôležité, aby ste Pradaxu užili pred operáciou a po operácii presne v čase, ktorý vám nariadil váš lekár,
 - ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak po ukončení anestézie zaznamenáte zníženú citlivosť alebo slabosť nôh alebo máte problémy s črevami alebo močovým mechúrom, pretože bude potrebná neodkladná starostlivosť.
- ak ste spadli alebo ste sa zranili počas liečby, najmä ak ste si udreli hlavu. Vyhľadajte, prosím, lekársku službu prvej pomoci. Môže byť potrebné, aby vás vyšetril lekár, pretože môžete mať zvýšené riziko krvácania.
- ak viete, že máte ochorenie nazývané antifosfolipidový syndróm (ochorenie imunitného systému, ktoré spôsobuje zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín), obráťte sa na svojho lekára, ktorý rozhodne o potrebe zmeniť liečbu.

Iné lieky a Pradaxa

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. **Obzvlášť musíte informovať svojho lekára skôr, ako začnete užívať Pradaxu, ak užívate jeden z nižšie uvedených liekov:**

- lieky na znižovanie krvnej zrážavosti (napr. warfarín, fenprokumón, acenokumarol, heparín, klopidoogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová),
 - lieky na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol, itrakonazol), pokiaľ sa nenanášajú len na pokožku,
 - lieky na liečbu abnormálneho srdcového rytmu (napr. amiodarón, dronedarón, chinidín, verapamil),
- Ak užívate lieky s obsahom amiodarónu, chinidínu alebo verapamilu, lekár vám môže nariadiť, aby ste používali zníženú dávku Pradaxy, v závislosti od ochorenia, pre ktoré vám bola predpísaná. Pozri časť 3.
- lieky, ktoré zabráňujú odvrhnutiu orgánu po transplantácii (napr. takrolimus, cyklosporín),
 - liek obsahujúci kombináciu glekapreviru a pibrentasviru (antivírusový liek, ktorý sa používa na liečbu hepatitídy C),
 - protizápalové a bolesť utišujúce lieky (napr. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak),
 - ľubovník bodkovaný, rastlinný liek na liečbu depresie,
 - lieky na liečbu depresie nazývané selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu,
 - rifampicín alebo klaritromycín (dve antibiotiká),
 - antivirotiká na liečbu AIDS (napr. ritonavir),
 - niektoré lieky na liečbu epilepsie (napr. karbamazepín, fenytoín).

Tehotenstvo a dojčenie

Účinky Pradaxy na tehotenstvo a plod nie sú známe. Ak ste tehotná, nesmiete užívať tento liek, pokiaľ vám lekár neodporučí, že je to bezpečné. Ak ste žena v plodnom veku, počas užívania Pradaxy sa máte vyvarovať otehotneniu.

Počas liečby Pradaxou nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pradaxa nemá žiadne známe účinky na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Pradaxu

Pradaxa kapsuly sa môžu používať u dospelých a detí vo veku 8 rokov a starších, ktorí sú schopní

prehltnúť celé kapsuly. Na liečbu detí mladších ako 12 rokov hneď, keď sú schopné prehĺtať mäkké jedlo, je dostupný obalený granulát Pradaxa.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Pri nasledovných stavoch užívajte Pradaxu podľa odporúčaní:

Zabránenie vzniku krvnej zrazeniny po operačnom nahradení kolenného alebo bedrového kĺbu

Odporúčaná dávka je **220 mg jedenkrát denne** (užíva sa ako 2 kapsuly po 110 mg).

Ak máte **zníženú funkciu obličiek** o viac ako polovicu alebo máte **75 rokov alebo ste starší**, odporúčaná dávka je **150 mg jedenkrát denne** (užíva sa ako 2 kapsuly po 75 mg).

Ak užívate lieky s obsahom **amiodarónu, chinidínu alebo verapamilu**, odporúčaná dávka je **150 mg jedenkrát denne** (užíva sa ako 2 kapsuly po 75 mg).

Ak užívate **lieky s obsahom verapamilu a funkcia vašich obličiek je znížená** o viac ako polovicu, máte užívať zníženú dávku Pradaxy **75 mg**, pretože môžete mať zvýšené riziko krvácania.

Po oboch typoch operácií sa liečba nemá začať, ak sa spozoruje krvácanie z operovaného miesta. Ak sa liečba nemôže začať do jedného dňa od operácie, treba začať dávkou 2 kapsuly jedenkrát denne.

Po operačnom nahradení kolenného kĺbu

Liečbu Pradaxou máte začať 1-4 hodiny po ukončení operácie užitím jednej kapsuly. Potom sa majú užívať 2 kapsuly jedenkrát denne, celkovo 10 dní.

Po operačnom nahradení bedrového kĺbu

Liečbu Pradaxou máte začať 1-4 hodiny po ukončení operácie užitím jednej kapsuly. Potom sa majú užívať 2 kapsuly jedenkrát denne, celkovo 28-35 dní.

Zabránenie upchatiu cievy v mozgu alebo v organizme vytvorením krvnej zrazeniny, ktorá vznikne po abnormálnom srdcovom rytme a liečba krvných zrazenín v žilách nôh a pľúc vrátane zabránenia opätovného vzniku krvných zrazenín v žilách nôh a pľúc

Odporúčaná dávka je 300 mg, ktorá sa užíva ako **jedna 150 mg kapsula dvakrát denne**.

Ak máte **80 rokov alebo ste starší**, odporúčaná dávka je 220 mg, ktorá sa užíva ako **jedna 110 mg kapsula dvakrát denne**.

Ak užívate **lieky s obsahom verapamilu**, máte sa liečiť zníženou dávkou Pradaxy 220 mg, ktorá sa užíva ako **jedna 110 mg kapsula dvakrát denne**, pretože môžete mať zvýšené riziko krvácania.

Ak máte **potenciálne vyššie riziko krvácania**, lekár sa môže rozhodnúť predpísať 220 mg dávku, ktorá sa užíva ako **jedna 110 mg kapsula dvakrát denne**.

Tento liek môžete naďalej užívať, ak je potrebné obnoviť váš normálny srdcový rytmus postupom nazývaným kardioverzia. Užívajte Pradaxu tak, ako vám povedal váš lekár.

Ak bola zavedená do krvnej cievy zdravotnícka pomôcka (stent) udržiavajúca ju v otvorenom stave pomocou postupu nazývaného perkutánna koronárna intervencia so stentovaním, môžete sa liečiť Pradaxou po tom, ako váš lekár rozhodne, že sa dosiahla normálna regulácia zrážania krvi. Užívajte Pradaxu tak, ako vám povedal váš lekár.

Liečba krvných zrazenín a zabránenie opätovného výskytu krvných zrazenín u detí

Pradaxa sa má užívať dvakrát denne, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý deň približne v rovnaký čas. Dávkovací interval má byť podľa možnosti čo najbližšie k 12 hodinám.

Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti a veku. Váš lekár určí správnu dávku. Váš lekár môže upraviť dávku v priebehu liečby. Pokračujte v používaní všetkých ostatných liekov, ak vám lekár nepovedal, že ich máte prestať používať.

Tabuľka 1 uvádza jednotlivú dávku a celkovú dennú dávku Pradaxy v miligramoch (mg). Dávky závisia od pacientovej telesnej hmotnosti (kg) a veku uvádzaného v rokoch.

Tabuľka 1: Tabuľka dávkovania pre kapsuly Pradaxa

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v rokoch		
11 až menej ako 13 kg	8 až menej ako 9 rokov	75	150
13 až menej ako 16 kg	8 až menej ako 11 rokov	110	220
16 až menej ako 21 kg	8 až menej ako 14 rokov	110	220
21 až menej ako 26 kg	8 až menej ako 16 rokov	150	300
26 až menej ako 31 kg	8 až menej ako 18 rokov	150	300
31 až menej ako 41 kg	8 až menej ako 18 rokov	185	370
41 až menej ako 51 kg	8 až menej ako 18 rokov	220	440
51 až menej ako 61 kg	8 až menej ako 18 rokov	260	520
61 až menej ako 71 kg	8 až menej ako 18 rokov	300	600
71 až menej ako 81 kg	8 až menej ako 18 rokov	300	600
81 kg alebo viac	10 až menej ako 18 rokov	300	600

Jednotlivé dávky vyžadujúce kombinácie viac ako jednej kapsuly:

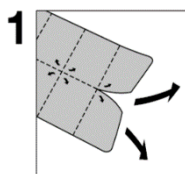
- 300 mg: dve 150 mg kapsuly alebo
štyri 75 mg kapsuly
- 260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg kapsula alebo
jedna 110 mg a dve 75 mg kapsuly
- 220 mg: dve 110 mg kapsuly
- 185 mg: jedna 75 mg a jedna 110 mg kapsula
- 150 mg: jedna 150 mg kapsula alebo
dve 75 mg kapsuly

Ako užívať Pradaxu

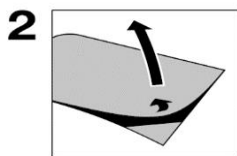
Pradaxa sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Kapsula sa má prehltnúť celá a zapíť pohárom vody, aby sa zabezpečil prechod kapsuly do žalúdka. Nelámte, nežujte ani nevyprázdňujte pelety z kapsuly, keďže to môže zvýšiť riziko krvácania.

Pokyny na otvorenie blistrov

Nasledujúce obrázky zobrazujú, ako sa majú kapsuly Pradaxy vyberať z blistra.



Z plátu blistra oddelíte pozdĺž perforovanej čiary jeden samostatný blister.



Odlúpnite fóliu na zadnej strane blistra a vyberte kapsulu.

- Nepretláčajte kapsuly cez fóliu blistra.
- Neodstraňujte fóliu blistra skôr, ako potrebujete užiť kapsulu.

Pokyny pre fľašku

- Otvorte zatlačením a otočením viečka.
- Po vybratí kapsuly vráťte viečko späť na fľašku a ihneď po užití dávky fľašku pevne uzatvorte.

Zmena antikoagulačnej liečby

Svoju antikoagulačnú liečbu nemeňte bez špeciálnej konzultácie s vaším lekárom.

Ak užijete viac Pradaxy, ako máte

Užitie príliš veľkého množstva tohto lieku zvyšuje riziko krvácania. Ak ste užili príliš veľa kapsúl, okamžite sa obráťte na svojho lekára. K dispozícii sú špecifické možnosti liečby.

Ak zabudnete užiť Pradaxu

Zabránenie vzniku krvnej zrazeniny po operačnom nahradení kolenného alebo bedrového kĺbu
Pokračujte v užívaní ďalšou dennou dávkou Pradaxy užitím v nasledujúci deň v rovnakom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Použitie u dospelých: Zabránenie upchatiu cievy v mozgu alebo v organizme vytvorením krvnej zrazeniny, ktorá vznikne po abnormálnom srdcovom rytme a liečba krvných zrazenín v žilách nôh a pľúc vrátane zabránenia opätovného vzniku krvných zrazenín v žilách nôh a pľúc

Použitie u detí: Liečba krvných zrazenín a zabránenie opätovného výskytu krvných zrazenín
Zabudnutá dávka sa môže stále užiť do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou.

Ak je zostávajúci čas pred nasledujúcou plánovanou dávkou kratší ako 6 hodín, zabudnutá dávka sa má vynechať.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Pradaxu

Pradaxu užívajte presne podľa predpisu. Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, pretože pri predčasnom prerušení liečby môže byť riziko vzniku krvnej zrazeniny vyššie. Ak máte po užití Pradaxy trávacie ťažkosti, obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pradaxa ovplyvňuje zrážanie krvi, takže väčšina vedľajších účinkov súvisí s prejavmi ako sú modriny alebo krvácanie. Môže sa vyskytnúť rozsiahle alebo závažné krvácanie, čo predstavuje najzávažnejšie vedľajšie účinky a ktoré bez ohľadu na miesto môže viesť k oslabeniu, ohrozeniu života alebo dokonca k smrti. V niektorých prípadoch nemusia byť tieto krvácania viditeľné.

Ak sa u vás vyskytne akékoľvek krvácanie, ktoré neprestáva, alebo ak sa u vás objavia prejavy rozsiahleho krvácania (neobyčajná slabosť, únava, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo opuch z neurčenej príčiny), okamžite kontaktujte svojho lekára. Lekár sa môže rozhodnúť, že vás bude starostlivo sledovať alebo vám zmení liek.

Ak sa u vás vyskytne závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Možné vedľajšie účinky uvedené nižšie sú zoradené podľa pravdepodobnosti ich výskytu.

Zabránenie vzniku krvnej zrazeniny po operačnom nahradení kolenného alebo bedrového kĺbu

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie množstva hemoglobínu v krvi (látka v červených krvinkách),
- neobvyklé výsledky laboratórnych testov pečenej funkcie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- môže dôjsť ku krvácaniu z nosa, do žalúdka alebo čriev, z penisu/pošvy alebo do močových ciest (vrátane krvi v moči, ktorá sfarbí moč na ružovo alebo červeno), z hemoroidov, z konečníka, pod kožu, do kĺbov, z poranenia alebo po poranení alebo po operácii,
- vznik modrín alebo podliatin vyskytujúcich sa po operácii,
- krv zistená v stolici pri laboratórnom vyšetrení,
- znížený počet červených krviniek v krvi,
- pokles podielu krviniek,
- alergická reakcia,
- vracanie,
- časté vyprázdňovanie alebo vodnatá stolica,
- pocit nevoľnosti,
- výtok z rany (tekutina vytekajúca z operačnej rany),
- zvýšené pečenej enzýmy,
- zožltnutá koža alebo očné bielka spôsobené problémami s pečeňou alebo krvou.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- krvácanie,
- môže dôjsť ku krvácaniu do mozgu, z operačného rezu, z miesta podania injekcie alebo z miesta zavedenia katétra do žily,
- krvavo sfarbený výtok z miesta zavedenia katétra do žily,
- vykašľovanie krvi alebo krvou sfarbený hlien,
- znížený počet krvných doštičiek v krvi,
- znížený počet červených krviniek v krvi po operácii,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje opuch tváre alebo hrdla,
- kožná vyrážka vyskytujúca sa ako tmavočervené, vystúpené, svrbíace hrčky spôsobené alergickou reakciou,
- náhla zmena pokožky týkajúca sa farby alebo vzhľadu,
- svrbenie,
- vred v žalúdku alebo črevách (vrátane vredu pažeráka),
- zápal pažeráka a žalúdka,
- reflux (návrat) žalúdočných štiav do pažeráka,
- bolesť brucha alebo bolesť žalúdka,
- tráviace ťažkosti,
- ťažkosti pri prehĺtaní,
- tekutina vytekajúca z rany,
- tekutina vytekajúca z rany po operácii.

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- ťažkosti s dýchaním alebo sipot,
- zníženia počtu alebo dokonca chýbajúce biele krvinky (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami)
- vypadávanie vlasov.

Zabránenie upchatiu cievy v mozgu alebo v organizme vytvorením krvnej zrazeniny, ktorá vznikne po abnormálnom srdcovom rytme

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- môže dôjsť ku krvácaniu z nosa, do žalúdka alebo čriev, z penisu/pošvy alebo do močových ciest (vrátane krvi v moči, ktorá sfarbí moč na ružovo alebo červeno) alebo pod kožu,
- znížený počet červených krviniek v krvi,
- bolesť brucha alebo bolesť žalúdka,
- trávacie ťažkosti,
- časté vyprázdňovanie alebo vodnatá stolica,
- pocit nevoľnosti.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- krvácanie,
- môže dôjsť ku krvácaniu z hemoroidov, z konečníka alebo do mozgu,
- vznik modrín,
- vykašliavanie krvi alebo krvou sfarbený hlien,
- znížený počet krvných doštičiek v krvi,
- zníženie množstva hemoglobínu v krvi (látka v červených krvinkách),
- alergická reakcia,
- náhla zmena pokožky týkajúca sa farby alebo vzhľadu,
- svrbenie,
- vred v žalúdku alebo črevách (vrátane vredu pažeráka),
- zápal pažeráka a žalúdka,
- reflux (návrat) žalúdočných štiav do pažeráka,
- vracanie,
- ťažkosti pri prehltaní,
- neobvyklé výsledky laboratórnych testov pečeneových funkcií.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- môže dôjsť ku krvácaniu do kĺbov, z operačného rezu, z poranenia, z miesta podania injekcie alebo z miesta zavedenia katétra do žily,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje opuch tváre alebo hrdla,
- kožná vyrážka vyskytujúca sa ako tmavočervené, vystúpené, svrbíace hrčky spôsobené alergickou reakciou,
- pokles podielu krviniek,
- zvýšené pečeneové enzýmy,
- zožltnutá koža alebo očné bielka spôsobené problémami s pečeňou alebo krvou.

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- ťažkosti s dýchaním alebo sipot,
- zníženia počtu alebo dokonca chýbajúce biele krvinky (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami)
- vypadávanie vlasov.

V klinických skúšaníach bola miera výskytu srdcového infarktu pri Pradaxe číselne vyššia ako pri warfaríne. Celkový výskyt bol nízky.

Liečba krvných zrazenín v žilách nôh a pľúc vrátane zabránenia opätovného vzniku krvných zrazenín v žilách nôh a/alebo pľúc

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- môže dôjsť ku krvácaniu z nosa, do žalúdka alebo čriev, z konečníka, z penisu/pošvy alebo do močových ciest (vrátane krvi v moči, ktorá sfarbí moč na ružovo alebo červeno) alebo pod kožu,
- tráviace ťažkosti.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- krvácanie,
- môže dôjsť ku krvácaniu do kĺbov alebo z poranenia,
- môže dôjsť ku krvácaniu z hemoroidov,
- znížený počet červených krviniek v krvi,
- vznik modrín,
- vykašliavanie krvi alebo krvou sfarbený hlien,
- alergická reakcia,
- náhla zmena pokožky týkajúca sa farby alebo vzhľadu,
- svrbenie,
- vred v žalúdku alebo črevách (vrátane vredu pažeráka),
- zápal pažeráka a žalúdka,
- reflux (návrat) žalúdočných štiav do pažeráka,
- pocit nevoľnosti,
- vracanie,
- bolesť brucha alebo bolesť žalúdka,
- časté vyprázdňovanie alebo vodnatá stolica,
- neobvyklé výsledky laboratórnych testov pečenej funkcie,
- zvýšené pečenej enzýmy.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- môže dôjsť ku krvácaniu z operačného rezu alebo z miesta podania injekcie alebo z miesta zavedenia katétra do žily alebo do mozgu,
- znížený počet krvných doštičiek v krvi,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje opuch tváre alebo hrdla,
- kožná vyrážka vyskytujúca sa ako tmavočervené, vystúpené, svrbivé hrčky spôsobené alergickou reakciou,
- ťažkosti pri prehĺtaní,

Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- ťažkosti s dýchaním alebo sipot,
- zníženie množstva hemoglobínu v krvi (látka v červených krvinkách),
- pokles podielu krviniek,
- zníženia počtu alebo dokonca chýbajúce biele krvinky (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami)
- zožltnutá koža alebo očné bielka spôsobené problémami s pečenu alebo krvou,
- vypadávanie vlasov.

V programe klinického skúšania bola miera výskytu srdcového infarktu pri Pradaxe číselne vyššia ako pri warfaríne. Celkový výskyt bol nízky. Nebola pozorovaná žiadna nerovnováha v miere výskytu srdcového infarktu u pacientov liečených dabigatranom oproti pacientom liečeným placebom.

Liečba krvných zrazenín a zabránenie opätovného výskytu krvných zrazenín u detí

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- znížený počet červených krviniek v krvi,
- znížený počet krvných doštičiek v krvi,

- kožná vyrážka vyskytujúca sa ako tmavočervené, vystúpené, svrbíace hrčky spôsobené alergickou reakciou,
- náhla zmena pokožky týkajúca sa farby alebo vzhľadu,
- vznik modrín,
- krvácanie z nosa,
- reflux (návrat) žalúdočných štiav do pažeráka,
- vracanie,
- pocit nevoľnosti,
- časté vyprázdňovanie alebo vodnatá stolica,
- tráviace ťažkosti,
- vypadávanie vlasov.
- zvýšené pečeňové enzýmy.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zníženie počtu bielych krviniek (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami),
- môže dôjsť ku krvácaniu do žalúdka alebo čriev, z mozgu, z konečníka, z penisu/pošvy alebo do močových ciest (vrátane krvi v moči, ktorá sfarbí moč na ružovo alebo červeno) alebo pod kožu,
- zníženie množstva hemoglobínu v krvi (látka v červených krvinkách),
- pokles podielu krviniek,
- svrbenie,
- vykašľovanie krvi alebo krvou sfarbený hlien,
- bolesť brucha alebo bolesť žalúdka,
- zápal pažeráka a žalúdka,
- alergická reakcia,
- ťažkosti pri prehltaní,
- zožltnutá koža alebo očné bielka spôsobené problémami s pečeňou alebo krvou.

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- nedostatok bielych krviniek (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami),
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje opuch tváre alebo hrdla,
- ťažkosti s dýchaním alebo sipot,
- krvácanie,
- môže dôjsť ku krvácaniu do kĺbov alebo z poranenia, z operačného rezu, z poranenia, z miesta podania injekcie alebo z miesta zavedenia katétra do žily,
- môže dôjsť ku krvácaniu z hemoroidov,
- vred v žalúdku alebo črevách (vrátane vredu pažeráka),
- neobvyklé výsledky laboratórnych testov pečeňových funkcií.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pradaxu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, blistri alebo fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Blister: Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaška: Po prvom otvorení fľašky spotrebujte liek do 4 mesiacov. Fľašku udržiavajte dôkladne

uzatvorenú. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pradaxa obsahuje

- Liečivo je dabigatran. Každá tvrdá kapsula obsahuje 110 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
- Ďalšie zložky sú kyselina vínna, arabská guma, hypromelóza, dimetikón 350, mastenec a hydroxypropylcelulóza.
- Obal kapsuly obsahuje karagénan, chlorid draselný, oxid titaničitý, indigokarmín a hypromelózu.
- Tlačiarenská čerň obsahuje šelak, čierny oxid železitý a hydroxid draselný.

Ako vyzerá Pradaxa a obsah balenia

Pradaxa 110 mg sú tvrdé kapsuly (približne 19 × 7 mm) s nepriehľadným, bledomodrým viečkom a nepriehľadným, bledomodrým telom. Logo spoločnosti Boehringer Ingelheim je vyznačené na viečku a „R110“ na tele tvrdej kapsuly.

Tento liek je dostupný v baleniach obsahujúcich 10 × 1, 30 × 1 alebo 60 × 1 kapsulu, vo viacpočetnom balení obsahujúcom 3 balenia po 60 × 1 tvrdú kapsulu (180 tvrdých kapsúl) alebo vo viacpočetnom balení obsahujúcom 2 balenia po 50 × 1 tvrdú kapsulu (100 tvrdých kapsúl) v hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami. Okrem toho je Pradaxa dostupná v baleniach obsahujúcich 60 × 1 tvrdú kapsulu v bielych hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Tento liek je tiež dostupný v polypropylénových (plastových) fľaškách so 60 tvrdými kapsulami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

a

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

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

Písomná informácia pre používateľa

Pradaxa 150 mg tvrdé kapsuly dabigatran-etexilát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Pradaxa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pradaxu
3. Ako užívať Pradaxu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pradaxu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pradaxa a na čo sa používa

Pradaxa obsahuje liečivo dabigatran-etexilát a patrí do skupiny liekov nazývaných antikoagulanciá. Pôsobí tak, že blokuje účinok látky v organizme, ktorá sa zúčastňuje na tvorbe krvných zrazenín.

Pradaxa sa používa u dospelých na:

- zabránenie vzniku krvných zrazenín v mozgu (cievna mozgová príhoda) a iných cievach v organizme, ak máte formu nepravidelného srdcového rytmu nazývanú nevalvulárna fibrilácia predsiení a aspoň jeden ďalší rizikový faktor,
- liečbu krvných zrazenín v žilách nôh a pľúc a zabránenie opätovného vzniku krvných zrazenín v žilách nôh a pľúc.

Pradaxa sa používa u detí na:

- liečbu krvných zrazenín a na zabránenie opätovného výskytu krvných zrazenín.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pradaxu

Neužívajte Pradaxu

- ak ste alergický na dabigatran-etexilát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek,
- ak práve krvácate,
- ak máte ochorenie telesného orgánu, ktoré zvyšuje riziko závažného krvácania (napr. žalúdočný vred, poranenie mozgu alebo krvácanie do mozgu, nedávne operácie mozgu alebo očí),
- ak máte zvýšenú náchylnosť na krvácanie. Môže byť vrodená, z neznámeho dôvodu alebo spôsobená inými liekmi.
- ak užívate lieky proti zrážaniu krvi (napr. warfarín, rivaroxaban, apixaban alebo heparín),

- s výnimkou zmeny antikoagulačnej liečby, keď dostávate heparín počas zavedenia venózneho alebo arteriálneho katétra na udržanie priechodnosti katétra alebo počas obnovovania vášho normálneho srdcového rytmu postupom nazývaným katétrová ablácia pri fibrilácii predsiení,
- ak máte závažné znížené pečene funkcie alebo ochorenie pečene, ktoré môže zapríčiniť smrť,
 - ak užívate perorálne ketokonazol alebo itraconazol, lieky na liečbu plesňových infekcií,
 - ak užívate perorálny cyklosporín, liek, ktorý zabraňuje odvrhnutiu orgánu po transplantácii,
 - ak užívate dronedarón, liek, ktorý sa používa na liečbu abnormálneho tlkotu srdca,
 - ak užívate liek obsahujúci kombináciu glecapreviru a pibrentasviru, antivírusový liek, ktorý sa používa na liečbu hepatitídy C,
 - ak ste dostali umelú srdcovú chlopňu, ktorá si vyžaduje neustále riedenie krvi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Pradaxu, obráťte sa na svojho lekára. Ak sa u vás počas liečby týmto liekom vyvinú príznaky alebo ak idete podstúpiť operáciu, možno bude tiež potrebné, aby ste sa porozprávali s lekárom.

Ak máte alebo ste mali akékoľvek ochorenie alebo zdravotný problém, najmä ak je uvedený v nasledovnom zozname, **povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.**

- ak máte zvýšené riziko krvácania, napríklad:
 - ak ste nedávno krvácali,
 - ak ste sa počas predchádzajúceho mesiaca podrobili chirurgickému odstráneniu tkaniva (biopsii),
 - ak ste mali závažný úraz (napr. zlomeninu kosti, úraz hlavy alebo akýkoľvek úraz vyžadujúci si chirurgickú liečbu),
 - ak máte zápal pažeráka alebo žalúdka,
 - ak máte ťažkosti s refluxom (návratom) žalúdočných štiav do pažeráka,
 - ak dostávate lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania. Pozri „Iné lieky a Pradaxa“ nižšie,
 - ak užívate protizápalové lieky ako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam,
 - ak máte infekciu srdca (bakteriálnu endokarditídu),
 - ak je vám známe, že máte zníženú funkciu obličiek alebo trpíte dehydratáciou (príznaky zahŕňajú pocit smädu a vylučovanie zmenšeného objemu tmavo sfarbeného (koncentrovaného) / peniaceho moču),
 - ak ste starší ako 75 rokov,
 - ak ste dospelý pacient a vážite 50 kg alebo menej,
 - len pri používaní u detí: ak má dieťa infekciu okolo mozgu alebo v mozgu.
- ak ste prekonalí srdcový infarkt alebo ak vám bolo diagnostikované ochorenie, ktoré zvyšuje riziko výskytu srdcového infarktu.
- ak máte ochorenie pečene, ktoré sa spája so zmenami v krvných testoch. V tomto prípade sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Pradaxy

- ak potrebujete podstúpiť operáciu:
V tom prípade bude potrebné Pradaxu dočasne vysadiť z dôvodu zvýšeného rizika krvácania počas operácie a krátko po operácii. Je veľmi dôležité, aby ste Pradaxu užili pred operáciou a po operácii presne v čase, ktorý vám nariadil váš lekár.
- ak operácia zahŕňa katéter alebo injekciu podanú do chrbtice (napr. pri epidurálnej alebo spinálnej anestézii alebo na zníženie bolesti):
 - je veľmi dôležité, aby ste Pradaxu užili pred operáciou a po operácii presne v čase, ktorý vám nariadil váš lekár,
 - ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak po ukončení anestézie zaznamenáte zníženú citlivosť

alebo slabosť nôh alebo máte problémy s črevami alebo močovým mechúrom, pretože bude potrebná neodkladná starostlivosť.

- ak ste spadli alebo ste sa zranili počas liečby, najmä ak ste si udreli hlavu. Vyhľadajte, prosím, lekársku službu prvej pomoci. Môže byť potrebné, aby vás vyšetril lekár, pretože môžete mať zvýšené riziko krvácania.
- ak viete, že máte ochorenie nazývané antifosfolipidový syndróm (ochorenie imunitného systému, ktoré spôsobuje zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín), obráťte sa na svojho lekára, ktorý rozhodne o potrebe zmeniť liečbu.

Iné lieky a Pradaxa

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. **Obzvlášť musíte informovať svojho lekára skôr, ako začnete užívať Pradaxu, ak užívate jeden z nižšie uvedených liekov:**

- lieky na znižovanie krvnej zrážavosti (napr. warfarín, fenprokumón, acenokumarol, heparín, klopidoogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová),
- lieky na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol, itrakonazol), pokiaľ sa nenášajú len na pokožku,
- lieky na liečbu abnormálneho srdcového rytmu (napr. amiodarón, dronedarón, chinidín, verapamil),
Ak užívate lieky s obsahom verapamilu, váš lekár vám môže povedať, aby ste používali zníženú dávku Pradaxy, v závislosti od ochorenia, pre ktoré vám bola predpísaná. Pozri časť 3.
- lieky, ktoré zabráňujú odvrhnutiu orgánu po transplantácii (napr. takrolimus, cyklosporín),
- liek obsahujúci kombináciu glekapreviru a pibrentasviru (antivírusový liek, ktorý sa používa na liečbu hepatitídy C),
- protizápalové a bolesť utišujúce lieky (napr. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak),
- ľubovník bodkovaný, rastlinný liek na liečbu depresie,
- lieky na liečbu depresie nazývané selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu,
- rifampicín alebo klaritromycín (dve antibiotiká),
- antivirotiká na liečbu AIDS (napr. ritonavir),
- niektoré lieky na liečbu epilepsie (napr. karbamazepín, fenytoín).

Tehotenstvo a dojčenie

Účinky Pradaxy na tehotenstvo a plod nie sú známe. Ak ste tehotná, nesmiete užívať tento liek, pokiaľ vám lekár neodporučí, že je to bezpečné. Ak ste žena v plodnom veku, počas užívania Pradaxy sa máte vyvarovať otehotneniu.

Počas liečby Pradaxou nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pradaxa nemá žiadne známe účinky na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Pradaxu

Pradaxa kapsuly sa môžu používať u dospelých a detí vo veku 8 rokov a starších, ktorí sú schopní prehltnúť celé kapsuly. Na liečbu detí mladších ako 12 rokov hneď, keď sú schopné prehltať mäkké jedlo, je dostupný obalený granulát Pradaxa.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Pri nasledovných stavoch užívajte Pradaxu podľa odporúčaní:

Zabránenie upchatiu cievy v mozgu alebo v organizme vytvorením krvnej zrazeniny, ktorá vznikne po abnormálnom srdcovom rytme a liečba krvných zrazenín v žilách nôh a pľúc vrátane zabránenia opätovného vzniku krvných zrazenín v žilách nôh a pľúc

Odporúčaná dávka je 300 mg, ktorá sa užíva ako **jedna 150 mg kapsula dvakrát denne**.

Ak máte **80 rokov alebo ste starší**, odporúčaná dávka je 220 mg, ktorá sa užíva ako **jedna 110 mg kapsula dvakrát denne**.

Ak užívate **lieky s obsahom verapamilu**, máte sa liečiť zníženou dávkou Pradaxy 220 mg, ktorá sa užíva ako **jedna 110 mg kapsula dvakrát denne**, pretože môžete mať zvýšené riziko krvácania.

Ak máte **potenciálne vyššie riziko krvácania**, lekár sa môže rozhodnúť predpísať 220 mg dávku, ktorá sa užíva ako **jedna 110 mg kapsula dvakrát denne**.

Tento liek môžete naďalej užívať, ak je potrebné obnoviť váš normálny srdcový rytmus postupom nazývaným kardioverzia alebo postupom nazývaným katérová ablácia pri fibrilácii predsiení. Užívajte Pradaxu tak, ako vám povedal váš lekár.

Ak bola zavedená do krvnej cievy zdravotnícka pomôcka (stent) udržiavajúca ju v otvorenom stave pomocou postupu nazývaného perkutánna koronárna intervencia so stentovaním, môžete sa liečiť Pradaxou po tom, ako váš lekár rozhodne, že sa dosiahla normálna regulácia zrážania krvi. Užívajte Pradaxu tak, ako vám povedal váš lekár.

Liečba krvných zrazenín a zabránenie opätovného výskytu krvných zrazenín u detí

Pradaxa sa má užívať dvakrát denne, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý deň približne v rovnaký čas. Dávkovací interval má byť podľa možnosti čo najbližšie k 12 hodinám.

Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti a veku. Váš lekár určí správnu dávku. Váš lekár môže upraviť dávku v priebehu liečby. Pokračujte v používaní všetkých ostatných liekov, ak vám lekár nepovedal, že ich máte prestať používať.

Tabuľka 1 uvádza jednotlivú dávku a celkovú dennú dávku Pradaxy v miligramoch (mg). Dávky závisia od pacientovej telesnej hmotnosti (kg) a veku uvádzaného v rokoch.

Tabuľka 1: Tabuľka dávkovania pre kapsuly Pradaxa

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v rokoch		
11 až menej ako 13 kg	8 až menej ako 9 rokov	75	150
13 až menej ako 16 kg	8 až menej ako 11 rokov	110	220
16 až menej ako 21 kg	8 až menej ako 14 rokov	110	220
21 až menej ako 26 kg	8 až menej ako 16 rokov	150	300
26 až menej ako 31 kg	8 až menej ako 18 rokov	150	300
31 až menej ako 41 kg	8 až menej ako 18 rokov	185	370
41 až menej ako 51 kg	8 až menej ako 18 rokov	220	440
51 až menej ako 61 kg	8 až menej ako 18 rokov	260	520
61 až menej ako 71 kg	8 až menej ako 18 rokov	300	600
71 až menej ako 81 kg	8 až menej ako 18 rokov	300	600
81 kg alebo viac	10 až menej ako 18 rokov	300	600

Jednotlivé dávky vyžadujúce kombinácie viac ako jednej kapsuly:

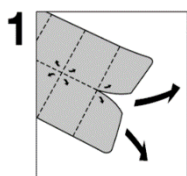
- 300 mg: dve 150 mg kapsuly alebo
štyri 75 mg kapsuly
- 260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg kapsula alebo
jedna 110 mg a dve 75 mg kapsuly
- 220 mg: dve 110 mg kapsuly
- 185 mg: jedna 75 mg a jedna 110 mg kapsula
- 150 mg: jedna 150 mg kapsula alebo
dve 75 mg kapsuly

Ako užívať Pradaxu

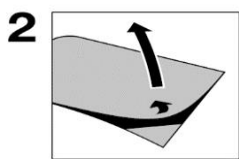
Pradaxa sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Kapsula sa má prehltnúť celá a zapíť pohárom vody, aby sa zabezpečil prechod kapsuly do žalúdka. Nelámte, nežujte ani nevyprázdňujte pelety z kapsuly, keďže to môže zvýšiť riziko krvácania.

Pokyny na otvorenie blistrov

Nasledujúce obrázky zobrazujú, ako sa majú kapsuly Pradaxy vyberať z blistra.



Z plátu blistra oddelíte pozdĺž perforovanej čiary jeden samostatný blister.



Odlúpnite fóliu na zadnej strane blistra a vyberte kapsulu.

- Nepretláčajte kapsuly cez fóliu blistra.
- Neodstraňujte fóliu blistra skôr, ako potrebujete užiť kapsulu.

Pokyny pre fľašku

- Otvorte zatlačením a otočením viečka.
- Po vybratí kapsuly vráťte viečko späť na fľašku a ihneď po užití dávky fľašku pevne uzatvorte.

Zmena antikoagulačnej liečby

Svoju antikoagulačnú liečbu nemeňte bez špeciálnej konzultácie s vaším lekárom.

Ak užijete viac Pradaxy, ako máte

Užitie príliš veľkého množstva tohto lieku zvyšuje riziko krvácania. Ak ste užili príliš veľa kapsúl, okamžite sa obráťte na svojho lekára. K dispozícii sú špecifické možnosti liečby.

Ak zabudnete užiť Pradaxu

Zabudnutá dávka sa môže stále užiť do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou.

Ak je zostávajúci čas pred nasledujúcou plánovanou dávkou kratší ako 6 hodín, zabudnutá dávka sa má vynechať.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Pradaxu

Pradaxu užívajte presne podľa predpisu. Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, pretože pri predčasnom prerušení liečby môže byť riziko vzniku krvnej zrazeniny vyššie. Ak máte po užití Pradaxy trávacie ťažkosti, obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pradaxa ovplyvňuje zrážanie krvi, takže väčšina vedľajších účinkov súvisí s prejavmi ako sú modriny alebo krvácanie. Môže sa vyskytnúť rozsiahle alebo závažné krvácanie, čo predstavuje najzávažnejšie vedľajšie účinky a ktoré bez ohľadu na miesto môže viesť k oslabeniu, ohrozeniu života alebo dokonca k smrti. V niektorých prípadoch nemusia byť tieto krvácania viditeľné.

Ak sa u vás vyskytne akékoľvek krvácanie, ktoré neprestáva, alebo ak sa u vás objavia prejavy rozsiahleho krvácania (neobyčajná slabosť, únava, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo opuch z neurčenej príčiny), okamžite kontaktujte svojho lekára. Lekár sa môže rozhodnúť, že vás bude starostlivo sledovať alebo vám zmení liek.

Ak sa u vás vyskytne závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Možné vedľajšie účinky uvedené nižšie sú zoradené podľa pravdepodobnosti ich výskytu.

Zabránenie upchatiu cievy v mozgu alebo v organizme vytvorením krvnej zrazeniny, ktorá vznikne po abnormálnom srdcovom rytme

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- môže dôjsť ku krvácaniu z nosa, do žalúdka alebo čriev, z penisu/pošvy alebo do močových ciest (vrátane krvi v moči, ktorá sfarbí moč na ružovo alebo červeno) alebo pod kožu,
- znížený počet červených krviniek v krvi,
- bolesť brucha alebo bolesť žalúdka,
- trávacie ťažkosti,
- časté vyprázdňovanie alebo vodnatá stolica,
- pocit nevoľnosti.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- krvácanie,
- môže dôjsť ku krvácaniu z hemoroidov, z konečníka alebo do mozgu,
- vznik modrín,
- vykašliavanie krvi alebo krvou sfarbený hlien,
- znížený počet krvných doštičiek v krvi,
- zníženie množstva hemoglobínu v krvi (látka v červených krvinkách),
- alergická reakcia,
- náhla zmena pokožky týkajúca sa farby alebo vzhľadu,
- svrbenie,
- vred v žalúdku alebo črevách (vrátane vredu pažeráka),
- zápal pažeráka a žalúdka,
- reflux (návrat) žalúdočných štiav do pažeráka,
- vracanie,

- ťažkosti pri prehltaní,
- neobvyklé výsledky laboratórných testov pečenných funkcií.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- môže dôjsť ku krvácaniu do kĺbov, z operačného rezu, z poranenia, z miesta podania injekcie alebo z miesta zavedenia katétra do žily,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje opuch tváre alebo hrdla,
- kožná vyrážka vyskytujúca sa ako tmavočervené, vystúpené, svrbiace hrčky spôsobené alergickou reakciou,
- pokles podielu krviniek,
- zvýšené pečenné enzýmy,
- zožltnutá koža alebo očné bielka spôsobené problémami s pečeňou alebo krvou.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- ťažkosti s dýchaním alebo sipot,
- zníženia počtu alebo dokonca chýbajúce biele krvinky (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami)
- vypadávanie vlasov.

V klinických skúšaníach bola miera výskytu srdcového infarktu pri Pradaxe číselne vyššia ako pri warfaríne. Celkový výskyt bol nízky.

Liečba krvných zrazenín v žilách nôh a pľúc vrátane zabránenia opätovného vzniku krvných zrazenín v žilách nôh a/alebo pľúc

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- môže dôjsť ku krvácaniu z nosa, do žalúdka alebo čriev, z konečníka, z penisu/pošvy alebo do močových ciest (vrátane krvi v moči, ktorá sfarbí moč na ružovo alebo červeno) alebo pod kožu,
- trávacie ťažkosti.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- krvácanie,
- môže dôjsť ku krvácaniu do kĺbov alebo z poranenia,
- môže dôjsť ku krvácaniu z hemoroidov,
- znížený počet červených krviniek v krvi,
- vznik modrín,
- vykašliavanie krvi alebo krvou sfarbený hlien,
- alergická reakcia,
- náhla zmena pokožky týkajúca sa farby alebo vzhľadu,
- svrbenie,
- vred v žalúdku alebo črevách (vrátane vredu pažeráka),
- zápal pažeráka a žalúdka,
- reflux (návrat) žalúdočných štiav do pažeráka,
- pocit nevoľnosti,
- vracanie,
- bolesť brucha alebo bolesť žalúdka,
- časté vyprázdňovanie alebo vodnatá stolica,
- neobvyklé výsledky laboratórných testov pečenných funkcií,
- zvýšené pečenné enzýmy.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- môže dôjsť ku krvácaniu z operačného rezu alebo z miesta podania injekcie alebo z miesta zavedenia katétra do žily alebo do mozgu,
- znížený počet krvných doštičiek v krvi,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty,

- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje opuch tváre alebo hrdla,
- kožná vyrážka vyskytujúca sa ako tmavočervené, vystúpené, svrbíace hrčky spôsobené alergickou reakciou,
- ťažkosti pri prehĺtaní,

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- ťažkosti s dýchaním alebo sipot,
- zníženie množstva hemoglobínu v krvi (látka v červených krvinkách),
- pokles podielu krviniek,
- zníženia počtu alebo dokonca chýbajúce biele krvinky (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami)
- zožltnutá koža alebo očné bielka spôsobené problémami s pečeňou alebo krvou,
- vypadávanie vlasov.

V programe klinického skúšania bola miera výskytu srdcového infarktu pri Pradaxe číselne vyššia ako pri warfaríne. Celkový výskyt bol nízky. Nebola pozorovaná žiadna nerovnováha v miere výskytu srdcového infarktu u pacientov liečených dabigatranom oproti pacientom liečeným placebom.

Liečba krvných zrazenín a zabránenie opätovného výskytu krvných zrazenín u detí

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- znížený počet červených krviniek v krvi,
- znížený počet krvných doštičiek v krvi,
- kožná vyrážka vyskytujúca sa ako tmavočervené, vystúpené, svrbíace hrčky spôsobené alergickou reakciou,
- náhla zmena pokožky týkajúca sa farby alebo vzhľadu,
- vznik modrín,
- krvácanie z nosa,
- reflux (návrat) žalúdočných štiav do pažeráka,
- vracanie,
- pocit nevoľnosti,
- časté vyprázdňovanie alebo vodnatá stolica,
- tráviace ťažkosti,
- vypadávanie vlasov.
- zvýšené pečeňové enzýmy.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zníženie počtu bielych krviniek (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami),
- môže dôjsť ku krvácaniu do žalúdka alebo čriev, z mozgu, z konečníka, z penisu/pošvy alebo do močových ciest (vrátane krvi v moči, ktorá sfarbí moč na ružovo alebo červeno) alebo pod kožu,
- zníženie množstva hemoglobínu v krvi (látka v červených krvinkách),
- pokles podielu krviniek,
- svrbenie,
- vykašliavanie krvi alebo krvou sfarbený hlien,
- bolesť brucha alebo bolesť žalúdka,
- zápal pažeráka a žalúdka,
- alergická reakcia,
- ťažkosti pri prehĺtaní,
- zožltnutá koža alebo očné bielka spôsobené problémami s pečeňou alebo krvou.

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- nedostatok bielych krviniek (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami),
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje opuch tváre alebo hrdla,
- ťažkosti s dýchaním alebo sipot,
- krvácanie,

- môže dôjsť ku krvácaniu do kĺbov alebo z poranenia, z operačného rezu, z poranenia, z miesta podania injekcie alebo z miesta zavedenia katétra do žily,
- môže dôjsť ku krvácaniu z hemoroidov,
- vred v žalúdku alebo črevách (vrátane vredu pažeráka),
- neobvyklé výsledky laboratórnych testov pečeňových funkcií.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pradaxu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, blistri alebo fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Blister: Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaška: Po prvom otvorení fľašky spotrebujte liek do 4 mesiacov. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pradaxa obsahuje

- Liečivo je dabigatran. Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
- Ďalšie zložky sú kyselina vínna, arabská guma, hypromelóza, dimetikón 350, mastenec a hydroxypropylcelulóza.
- Obal kapsuly obsahuje karagénan, chlorid draselný, oxid titaničitý, indigokarmín a hypromelózu.
- Tlačiarenská čerň obsahuje šelak, čierny oxid železitý a hydroxid draselný.

Ako vyzerá Pradaxa a obsah balenia

Pradaxa 150 mg sú tvrdé kapsuly (približne 22 × 8 mm) s nepriehľadným, bledomodrým viečkom a nepriehľadným, bielym telom. Logo spoločnosti Boehringer Ingelheim je vyznačené na viečku a „R150“ na tele tvrdej kapsuly.

Tento liek je dostupný v baleniach obsahujúcich 10 × 1, 30 × 1 alebo 60 × 1 tvrdú kapsulu, vo viacpočetnom balení obsahujúcom 3 balenia po 60 × 1 tvrdú kapsulu (180 tvrdých kapsúl) alebo vo viacpočetnom balení obsahujúcom 2 balenia po 50 × 1 tvrdú kapsulu (100 tvrdých kapsúl) v hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami. Okrem toho je Pradaxa dostupná v baleniach obsahujúcich 60 × 1 tvrdú kapsulu v bielych hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Tento liek je tiež dostupný v polypropylénových (plastových) fľaškách so 60 tvrdými kapsulami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

a

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.żo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

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

Písomná informácia pre používateľa

Pradaxa 20 mg obalený granulát
Pradaxa 30 mg obalený granulát
Pradaxa 40 mg obalený granulát
Pradaxa 50 mg obalený granulát
Pradaxa 110 mg obalený granulát
Pradaxa 150 mg obalený granulát
dabigatran-etexilát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Pradaxa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Pradaxu
3. Ako užívať Pradaxu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pradaxu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pradaxa a na čo sa používa

Pradaxa obsahuje liečivo dabigatran-etexilát a patrí do skupiny liekov nazývaných antikoagulanciá. Pôsobí tak, že blokuje účinok látky v organizme, ktorá sa zúčastňuje na tvorbe krvných zrazenín.

Pradaxa sa používa u detí na liečbu krvných zrazenín a na zabránenie opätovného výskytu krvných zrazenín.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Pradaxu

Nepoužívajte Pradaxu

- ak je vaše dieťa alergické na dabigatran-etexilát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak má vaše dieťa závažne zníženú funkciu obličiek,
- ak vaše dieťa práve krváca,
- ak má vaše dieťa ochorenie telesného orgánu, ktoré zvyšuje riziko závažného krvácania (napr. žalúdočný vred, poranenie mozgu alebo krvácanie do mozgu, nedávne operácie mozgu alebo očí),
- ak má vaše dieťa zvýšenú náchylnosť na krvácanie. Môže byť vrodená, z neznámeho dôvodu alebo spôsobená inými liekmi.
- ak vaše dieťa dostáva lieky proti zrážaniu krvi (napr. warfarín, rivaroxaban, apixaban alebo heparín), s výnimkou zmeny antikoagulačnej liečby alebo ak dostáva heparín počas zavedenia venózneho alebo arteriálneho katétra na udržanie priechodnosti katétra,
- ak má vaše dieťa závažne znížené pečeňové funkcie alebo ochorenie pečene, ktoré môže

- zapríčiniť smrť,
- ak vaše dieťa dostáva perorálne ketokonazol alebo itraconazol, lieky na liečbu plesňových infekcií,
- ak vaše dieťa dostáva perorálny cyklosporín, liek, ktorý zabraňuje odvrhnutiu orgánu po transplantácii,
- ak vaše dieťa dostáva dronedarón, liek, ktorý sa používa na liečbu abnormálneho tlkotu srdca,
- ak vaše dieťa dostáva kombináciu glekapreviru a pibrentasviru, antivírusový liek, ktorý sa používa na liečbu hepatitídy C,
- ak vaše dieťa dostalo umelú srdcovú chlopňu, ktorá si vyžaduje neustále riedenie krvi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako podáte vášmu dieťaťu Pradaxu, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa. Ak sa u vášho dieťaťa počas liečby týmto liekom vyvinú príznaky alebo ak má vaše dieťa podstúpiť operáciu, možno bude tiež potrebné, aby ste sa porozprávali s lekárom vášho dieťaťa.

Ak vaše dieťa má alebo malo akékoľvek ochorenie alebo zdravotný problém, najmä ak je uvedený v nasledovnom zozname, **povedzte to lekárovi vášho dieťaťa**:

- ak má vaše dieťa zvýšené riziko krvácania, napríklad:
 - ak vaše dieťa nedávno krvácalo,
 - ak sa vaše dieťa počas predchádzajúceho mesiaca podrobilo chirurgickému odstráneniu tkaniva (biopsii),
 - ak malo vaše dieťa závažný úraz (napr. zlomeninu kosti, úraz hlavy alebo akýkoľvek úraz vyžadujúci si chirurgickú liečbu),
 - ak má vaše dieťa zápal pažeráka alebo žalúdka,
 - ak má vaše dieťa ťažkosti s refluxom (návratom) žalúdočných štiav do pažeráka,
 - ak vaše dieťa dostáva lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania. Pozri „Iné lieky a Pradaxa“ nižšie,
 - ak vaše dieťa dostáva protizápalové lieky, ako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam,
 - ak má vaše dieťa infekciu srdca (bakteriálnu endokarditídu),
 - ak je vám známe, že má vaše dieťa zníženú funkciu obličiek alebo trpí dehydratáciou (príznaky zahŕňajú pocit smädu a vylučovanie zmenšeného objemu tmavo sfarbeného (koncentrovaného) / peniaceho moču),
 - ak má vaše dieťa infekciu okolo mozgu alebo v mozgu,
- ak vaše dieťa prekonalo srdcový infarkt alebo ak mu bolo diagnostikované ochorenie, ktoré zvyšuje riziko výskytu srdcového infarktu,
- ak má vaše dieťa ochorenie pečene, ktoré sa spája so zmenami v krvných testoch. V tomto prípade sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Pradaxy

- ak vaše dieťa potrebuje podstúpiť operáciu:
V tom prípade bude potrebné Pradaxu dočasne vysadiť z dôvodu zvýšeného rizika krvácania počas operácie a krátko po operácii. Je veľmi dôležité, aby ste Pradaxu podali pred operáciou a po operácii presne v čase, ktorý vám nariadil lekár vášho dieťaťa,
- ak operácia zahŕňa katéter alebo injekciu podanú do chrbtice vášho dieťaťa (napr. pri epidurálnej alebo spinálnej anestézii alebo na zníženie bolesti):
 - je veľmi dôležité, aby ste Pradaxu podali pred operáciou a po operácii presne v čase, ktorý vám nariadil lekár vášho dieťaťa,
 - ihneď povedzte lekárovi vášho dieťaťa, ak vaše dieťa po ukončení anestézie zaznamená zníženú citlivosť alebo slabosť nôh alebo má problémy s črevami alebo močovým mechúrom, pretože bude potrebná neodkladná starostlivosť.

- ak vaše dieťa spadlo alebo sa zranilo počas liečby, najmä ak si udrelo hlavu. Vyhľadajte, prosím, lekársku službu prvej pomoci. Môže byť potrebné, aby vaše dieťa vyšetрил lekár, pretože môže mať zvýšené riziko krvácania.
- ak viete, že má vaše dieťa ochorenie nazývané antifosfolipidový syndróm (ochorenie imunitného systému, ktoré spôsobuje zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín), obráťte sa na lekára vášho dieťaťa, ktorý rozhodne o potrebe zmeniť liečbu.

Iné lieky a Pradaxa

Ak vaše dieťa teraz dostáva alebo v poslednom čase dostávalo ďalšie lieky, povedzte to lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi. **Obzvlášť musíte informovať lekára vášho dieťaťa skôr, ako začne užívať Pradaxu, ak vaše dieťa užíva jeden z nižšie uvedených liekov:**

- lieky na znižovanie krvnej zrážavosti (napr. warfarín, fenprokumón, acenokumarol, heparín, klopidoogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová),
- lieky na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol, itrakonazol), pokiaľ sa nenanášajú len na pokožku,
- lieky na liečbu abnormálneho srdcového rytmu (napr. amiodarón, dronedarón, chinidín, verapamil),
- lieky, ktoré zabráňujú odvrhnutiu orgánu po transplantácii (napr. takrolimus, cyklosporín),
- liek obsahujúci kombináciu glekapreviru a pibrentasviru (antivírusový liek, ktorý sa používa na liečbu hepatitídy C),
- protizápalové a bolesť utišujúce lieky (napr. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak),
- ľubovník bodkovaný, rastlinný liek na liečbu depresie,
- lieky na liečbu depresie nazývané selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu,
- rifampicín alebo klaritromycín (dve antibiotiká),
- antivirotiká na liečbu AIDS (napr. ritonavir),
- niektoré lieky na liečbu epilepsie (napr. karbamazepín, fenytoín).

Pradaxa s jedlom a nápojmi

Obalený granulát Pradaxa nemiešajte s mliekom ani mäkkým jedlom obsahujúcim mliečne produkty. Tento liek používajte len s jablkovou šťavou alebo niektorým z mäkkých jedál uvedených v pokynoch na podávanie na konci tejto písomnej informácie.

Tehotenstvo a dojčenie

Tento liek je určený na použitie u detí vo veku menej ako 12 rokov. Informácie ohľadne gravidity a dojčenia sa nemusia týkať liečby vášho dieťaťa.

Účinky Pradaxy na tehotenstvo a plod nie sú známe. Tehotná žena nemá užívať tento liek, pokiaľ jej lekár nepovie, že je to bezpečné. Žena v plodnom veku sa má počas užívania Pradaxy vyvarovať otehotneniu.

Dojčenie má byť počas liečby Pradaxou ukončené.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pradaxa nemá žiadne známe účinky na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Pradaxu

Pradaxa obalený granulát sa môže používať u detí vo veku menej ako 12 rokov hneď, ako je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo. Na liečbu detí vo veku 8 rokov a starších sú k dispozícii kapsuly

Pradaxa.

Vždy podávajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár vášho dieťaťa. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára vášho dieťaťa.

Pradaxa sa má užívať dvakrát denne, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý deň približne v rovnaký čas. Dávkovací interval má byť podľa možnosti čo najbližšie k 12 hodinám.

Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti a veku. Lekár vášho dieťaťa určí správnu dávku. Lekár vášho dieťaťa môže upraviť dávku v priebehu liečby. Vaše dieťa musí pokračovať v používaní všetkých ostatných liekov, ak lekár vášho dieťaťa nepovedal, že ich má prestať používať.

Tabuľka 1 uvádza jednotlivú dávku a celkovú dennú dávku Pradaxy v miligramoch (mg) pre pacientov mladších ako 12 mesiacov. Dávky závisia od telesnej hmotnosti (kg) a veku pacienta v mesiacoch.

Tabuľka 1: Tabuľka dávkovania pre obalený granulát Pradaxa pre pacientov mladších ako 12 mesiacov

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v MESIACHOCH		
2,5 až menej ako 3 kg	4 až menej ako 5 mesiacov	20	40
3 až menej ako 4 kg	3 až menej ako 6 mesiacov	20	40
4 až menej ako 5 kg	1 až menej ako 3 mesiace	20	40
	3 až menej ako 8 mesiacov	30	60
	8 až menej ako 10 mesiacov	40	80
5 až menej ako 7 kg	0 až menej ako 1 mesiac	20	40
	1 až menej ako 5 mesiacov	30	60
	5 až menej ako 8 mesiacov	40	80
	8 až menej ako 12 mesiacov	50	100
7 až menej ako 9 kg	3 až menej ako 4 mesiace	40	80
	4 až menej ako 9 mesiacov	50	100
	9 až menej ako 12 mesiacov	60	120
9 až menej ako 11 kg	5 až menej ako 6 mesiacov	50	100
	6 až menej ako 11 mesiacov	60	120
	11 až menej ako 12 mesiacov	70	140
11 až menej ako 13 kg	8 až menej ako 10 mesiacov	70	140
	10 až menej ako 12 mesiacov	80	160
13 až menej ako 16 kg	10 až menej ako 11 mesiacov	80	160
	11 až menej ako 12 mesiacov	100	200

Vhodné kombinácie vreciek na dosiahnutie jednotlivých dávok odporúčaných v dávkovacej tabuľke sú uvedené nižšie. Sú možné aj iné kombinácie.

20 mg: jedno 20 mg vrecko	60 mg: dve 30 mg vrecká
30 mg: jedno 30 mg vrecko	70 mg: jedno 30 mg a jedno 40 mg vrecko
40 mg: jedno 40 mg vrecko	80 mg: dve 40 mg vrecká
50 mg: jedno 50 mg vrecko	100 mg: dve 50 mg vrecká

Tabuľka 2 uvádza jednotlivú dávku a celkovú dennú dávku Pradaxy v miligramoch (mg) pre pacientov od 1 roka do menej ako 12 rokov. Dávky závisia od telesnej hmotnosti (kg) a veku pacienta v rokoch.

Tabuľka 2: Tabuľka dávkovania pre obalený granulát Pradaxa pre pacientov od 1 roka do menej ako 12 rokov

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v ROKOCH		
5 až menej ako 7 kg	1 až menej ako 2 roky	50	100
7 až menej ako 9 kg	1 až menej ako 2 roky	60	120
	2 až menej ako 4 roky	70	140
9 až menej ako 11 kg	1 až menej ako 1,5 roka	70	140
	1,5 až menej ako 7 rokov	80	160
11 až menej ako 13 kg	1 až menej ako 1,5 roka	80	160
	1,5 až menej ako 2,5 roka	100	200
	2,5 až menej ako 9 rokov	110	220
13 až menej ako 16 kg	1 až menej ako 1,5 roka	100	200
	1,5 až menej ako 2 roky	110	220
	2 až menej ako 12 rokov	140	280
16 až menej ako 21 kg	1 až menej ako 2 roky	110	220
	2 až menej ako 12 rokov	140	280
21 až menej ako 26 kg	1,5 až menej ako 2 roky	140	280
	2 až menej ako 12 rokov	180	360
26 až menej ako 31 kg	2,5 až menej ako 12 rokov	180	360
31 až menej ako 41 kg	2,5 až menej ako 12 rokov	220	440
41 až menej ako 51 kg	4 až menej ako 12 rokov	260	520
51 až menej ako 61 kg	5 až menej ako 12 rokov	300	600
61 až menej ako 71 kg	6 až menej ako 12 rokov	300	600
71 až menej ako 81 kg	7 až menej ako 12 rokov	300	600
viac ako 81 kg	10 až menej ako 12 rokov	300	600

Vhodné kombinácie vreciek na dosiahnutie jednotlivých dávok odporúčaných v dávkovacej tabuľke sú uvedené nižšie. Sú možné aj iné kombinácie.

50 mg: jedno 50 mg vrecko	140 mg: jedno 30 mg a jedno 110 mg vrecko
60 mg: dve 30 mg vrecká	180 mg: jedno 30 mg a jedno 150 mg vrecko
70 mg: jedno 30 mg a jedno 40 mg vrecko	220 mg: dve 110 mg vrecká
80 mg: dve 40 mg vrecká	260 mg: jedno 110 mg a jedno 150 mg vrecko
100 mg: dve 50 mg vrecká	300 mg: dve 150 mg vrecká
110 mg: jedno 110 mg vrecko	

Spôsob a cesta podávania

Tento liek sa podáva spolu s jablkovou šťavou alebo niektorým z mäkkých jedál uvedených v pokynoch na podávanie. Tento liek nemiešajte s mliekom ani mäkkým jedlom obsahujúcim mliečne produkty.

Podrobné pokyny na použitie tohto lieku nájdete v „Pokynoch na podávanie“ na konci tejto písomnej informácie.

Zmena antikoagulačnej liečby

Antikoagulačnú liečbu vášho dieťaťa nemeňte bez špeciálnej konzultácie s lekárom vášho dieťaťa.

Ak podáte viac Pradaxy, ako máte

Užitie príliš veľkého množstva tohto lieku zvyšuje riziko krvácania. Ak ste ho podali príliš veľa, okamžite sa obráťte na lekára vášho dieťaťa. K dispozícii sú špecifické možnosti liečby.

Ak zabudnete podať Pradaxu vášmu dieťaťu

Zabudnutá dávka sa môže stále podať do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou.

Ak je zostávajúci čas pred nasledujúcou plánovanou dávkou kratší ako 6 hodín, zabudnutá dávka sa má vynechať.

Nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak pacient dávku užil len čiastočne, nepokúšajte sa podať druhú dávku v tomto čase. Ďalšiu dávku podajte podľa rozvrhu približne o 12 hodín.

Ak prestanete podávať Pradaxu

Pradaxu podávajte presne podľa predpisu. Neprestaňte podávať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili s lekárom vášho dieťaťa, pretože pri predčasnom prerušení liečby môže byť riziko vzniku krvnej zrazeniny vyššie. Ak má vaše dieťa po užití Pradaxy trávacie ťažkosti, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Pradaxa ovplyvňuje zrážanie krvi, takže väčšina vedľajších účinkov súvisí s prejavmi ako sú modriny alebo krvácanie. Môže sa vyskytnúť rozsiahle alebo závažné krvácanie, čo predstavuje najzávažnejšie vedľajšie účinky, a ktoré bez ohľadu na miesto môže viesť k oslabeniu, ohrozeniu života alebo dokonca k smrti. V niektorých prípadoch nemusia byť tieto krvácania viditeľné.

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akékoľvek krvácanie, ktoré neprestáva, alebo ak sa u vášho dieťaťa objavia prejavy rozsiahleho krvácania (neobyčajná slabosť, únava, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo opuch z neurčenej príčiny), okamžite kontaktujte lekára vášho dieťaťa. Lekár vášho dieťaťa sa môže rozhodnúť, že bude vaše dieťa starostlivo sledovať alebo mu zmení liek.

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty, okamžite kontaktujte lekára vášho dieťaťa.

Možné vedľajšie účinky uvedené nižšie sú zoradené podľa pravdepodobnosti ich výskytu.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- znížený počet červených krviniek v krvi,
- znížený počet krvných doštičiek v krvi,
- kožná vyrážka vyskytujúca sa ako tmavočervené, vystúpené, svrbíace hrčky spôsobené alergickou reakciou,
- náhla zmena pokožky týkajúca sa farby alebo vzhľadu,
- vznik modrín,
- krvácanie z nosa,
- reflux (návrat) žalúdočných štiav do pažeráka,
- vracanie,
- pocit nevoľnosti,
- časté vyprázdňovanie alebo vodnatá stolica,
- trávacie ťažkosti,
- vypadávanie vlasov.
- zvýšené pečeňové enzýmy.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zníženie počtu bielych krviniek (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami),

- môže dôjsť ku krvácaniu do žalúdka alebo čriev, z mozgu, z konečníka, z penisu/pošvy alebo do močových ciest (vrátane krvi v moči, ktorá sfarbí moč na ružovo alebo červeno) alebo pod kožu,
- zníženie množstva hemoglobínu v krvi (látka v červených krvinkách),
- pokles podielu krviniek,
- svrbenie,
- vykašliavanie krvi alebo krvou sfarbený hlien,
- bolesť brucha alebo bolesť žalúdka,
- zápal pažeráka a žalúdka,
- alergická reakcia,
- ťažkosti pri prehltaní,
- zožltnutá koža alebo očné bielka spôsobené problémami s pečeňou alebo krvou.

Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- nedostatok bielych krviniek (ktoré pomáhajú telu bojovať s infekciami),
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním alebo závraty,
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje opuch tváre alebo hrdla,
- ťažkosti s dýchaním alebo sipot,
- krvácanie,
- môže dôjsť ku krvácaniu do kĺbov alebo z poranenia, z operačného rezu, z poranenia, z miesta podania injekcie alebo z miesta zavedenia katétra do žily,
- môže dôjsť ku krvácaniu z hemoroidov,
- vred v žalúdku alebo črevách (vrátane vredu pažeráka),
- neobvyklé výsledky laboratórnych testov pečeňových funkcií.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pradaxu

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvárajte hliníkový vak obsahujúci vrecká s obaleným granulátom Pradaxa pred prvým použitím na ochranu pred vlhkosťou.

Po prvom otvorení hliníkového vaku obsahujúceho vrecká s obaleným granulátom a vysušovadlom sa liek musí spotrebovať do 6 mesiacov. Otvorené vrecko sa nesmie uchovávať a musí sa použiť okamžite po otvorení.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pradaxa obsahuje

- Liečivo je dabigatran. Každé vrecko Pradaxa 20 mg obalený granulát obsahuje obalený granulát s 20 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
- Liečivo je dabigatran. Každé vrecko Pradaxa 30 mg obalený granulát obsahuje obalený granulát

- s 30 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
- Liečivo je dabigatran. Každé vrečko Pradaxa 40 mg obalený granulát obsahuje obalený granulát s 40 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
- Liečivo je dabigatran. Každé vrečko Pradaxa 50 mg obalený granulát obsahuje obalený granulát s 50 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
- Liečivo je dabigatran. Každé vrečko Pradaxa 110 mg obalený granulát obsahuje obalený granulát s 110 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
- Liečivo je dabigatran. Každé vrečko Pradaxa 150 mg obalený granulát obsahuje obalený granulát s 150 mg dabigatran-etexilátu (ako mesilát).
- Ďalšie zložky sú kyselina vínna, arabská guma, hypromelóza, dimetikón 350, mastenec a hydroxypropylcelulóza.

Ako vyzerá Pradaxa a obsah balenia

Vrecká Pradaxa obalený granulát obsahujú žltkastý obalený granulát.

Každé balenie tohto lieku obsahuje hliníkový vak obsahujúci 60 strieborných hliníkových vreciek s obaleným granulátom Pradaxa a vysušovadlo (označené nápisom „DO NOT EAT“ vrátane piktogramu a nápisu „SILICA GEL“).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Борингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

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

Pokyny na podávanie

Obalený granulát Pradaxa nepodávajte

- striekačkami ani vyživovacími sondami
- s iným ako mäkkým jedlom alebo jablkovou šťavou, ako je uvedené nižšie

Obalený granulát Pradaxa podávajte buď s mäkkým jedlom alebo jablkovou šťavou. Pokyny sú uvedené nižšie pod A) pre mäkké jedlá a B) pre jablkovú šťavu.

Pripravený liek sa má podávať pred jedlom, aby sa zaistilo, že pacient užil celú dávku.

Pripravený liek podajte pacientovi hneď alebo do 30 minút po zmiešaní. Tento liek nepodávajte, ak bol v kontakte s jedlom alebo jablkovou šťavou dlhšie ako 30 minút.

V prípade neúplného užitia pripraveného lieku nepodávajte druhú dávku, počkajte až do času podávania ďalšej dávky.

A) Podávanie obaleného granulátu Pradaxa s mäkkým jedlom

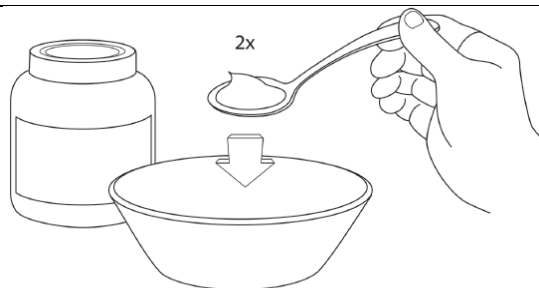
Jedlo má mať izbovú teplotu predtým, ako ho zmiešate s obaleným granulátom. Liek sa môže podať s jedným z nasledujúcich mäkkých jedál:

- Mrkvová kaša
- Jablkové pyré (pre podávanie s jablkovou šťavou pozri bod B))
- Banánová kaša

Nepoužívajte mäkké jedlá s obsahom mliečnych produktov.

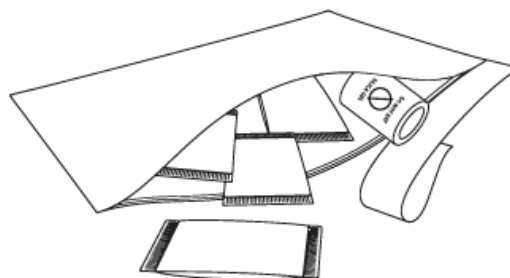
Krok 1 – Pripravte si hrnček alebo misku

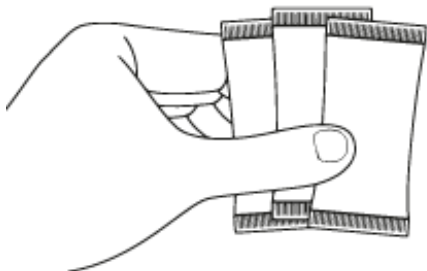
- Preneste dve čajové lyžičky mäkkého jedla do malého hrnčeka alebo misky.



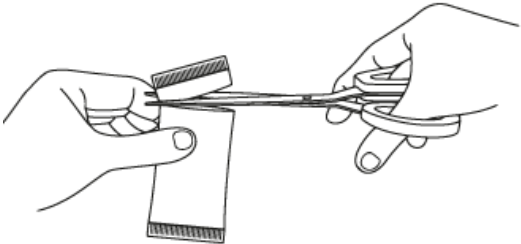
Krok 2 – Pripravte si vrecko(-á)

- Pred prvým otvorením odstrihnite vrchnú časť strieborného hliníkového vaku nožničkami. Hliníkový vak obsahuje 60 strieborných vreciek (liek) a jedno vysušovadlo označené nápisom „DO NOT EAT“ vrátane piktogramu a nápisu „SILICA GEL“.



• Vysušovadlo neotvárajte ani nekonzumujte.	 NEKONZUMOVAŤ VYSUŠOVADLO
• Vezmite potrebné množstvo vreciek s obaleným granulátom Pradaxa podľa predpísanej dávky. • Nepoužité vrecká vráťte späť do hliníkového vaku.	

Krok 3 – Otvorte vrecko(-á)

• Vezmite vrecko obsahujúce obalený granulát Pradaxa. • Poklepte vreckom po stole, aby sa obsah uložil na spodku. • Vrecko držte vo vzpriamenej polohe. • Otvorte vrecko odstrihnutím vrchnej časti nožnicami.	
---	---

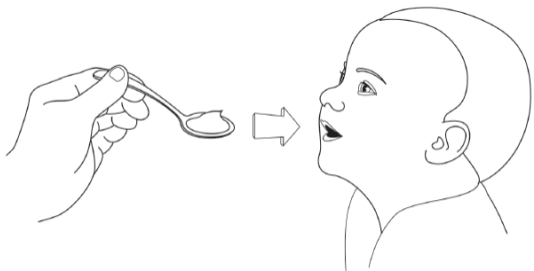
Krok 4 – Vysypte obsah vrecka(-iek)

• Vyprázdňte celý obsah vrecka do malého hrnčeka alebo misky s mäkkým jedlom. • Ak je potrebných viac ako jedno vrecko, zopakujte kroky 3 a 4.	
---	--

Krok 5 – Zamiešajte mäkké jedlo, aby ste zmiešali obalený granulát

Mäkké jedlo zamiešajte lyžicou na kŕmenie aby sa obalený granulát dobre zmiešal s mäkkým jedlom.	
--	--

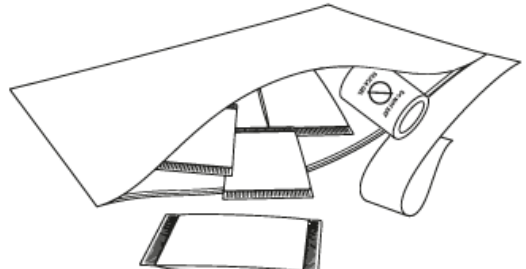
Krok 6 – Podajte mäkké jedlo

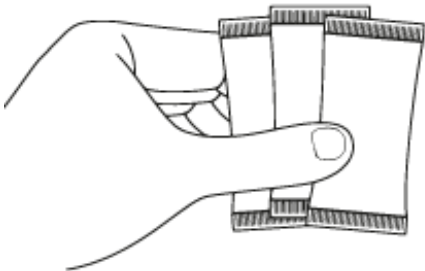
- Ihneď podajte mäkké jedlo s obaleným granulátom pacientovi pomocou lyžice na kŕmenie. - Zaistite, aby zjedol všetko jedlo.	
--	--

B) Podávanie obaleného granulátu Pradaxa s jablkovou šťavou

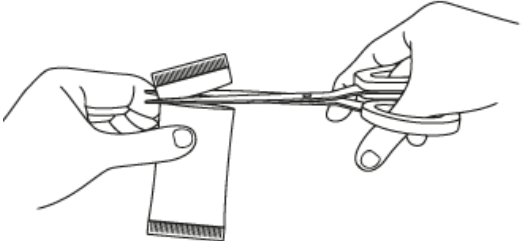
Krok 1 – Pred ďalším krokom si pripravte hrnček s jablkovou šťavou.

Krok 2 – Pripravte si vrecko(-á)

Pred prvým otvorením odstrihnite vrchnú časť strieborného hliníkového vaku nožničkami. Hliníkový vak obsahuje 60 strieborných vreciek (liek) a jedno vysušovadlo označené nápisom „DO NOT EAT“ vrátane piktogramu a nápisu „SILICA GEL“.	
Vysušovadlo neotvárajte ani nekonzumujte.	 NEKONZUMOVAŤ VYSUŠOVADLO

• Vezmite potrebné množstvo vreciek s obaleným granulátom Pradaxa podľa predpísanej dávky. • Nepoužité vrecká vráťte späť do hliníkového vaku.	
---	--

Krok 3 – Otvorte vrecko(-á)

• Vezmite vrecko obsahujúce obalený granulát Pradaxa. • Poklepte vreckom po stole, aby sa obsah uložil na spodku. • Vrecko držte vo vzpriamenej polohe. • Otvorte vrecko odstrihnutím vrchnej časti nožnicami.	
---	--

Krok 4 – Podajte obalený granulát. Pradaxa s jablkovou šťavou

- Podajte všetok obalený granulát priamo z vrecka alebo pomocou lyžice na kŕmenie do úst dieťaťa a dajte dieťaťu dostatočné množstvo jablkovej šťavy potrebné na prehltnutie obaleného granulátu.
- Skontrolujte ústa dieťaťa, aby ste sa ubezpečili, že prehltnulo všetok obalený granulát.
- Možnosť: Ak sa obalený granulát Pradaxa zmieša v hrnčeku s jablkovou šťavou, začnite malým množstvom jablkovej šťavy (ktoré vaše dieťa bude môcť vypiť celé) a zaistíte, že užilo všetok obalený granulát. Ak sa obalený granulát prilepí k hrnčeku, pridajte ďalšie malé množstvo jablkovej šťavy a znovu ju podajte vášmu dieťaťu. Zopakujte to, až kým k hrnčeku nezostane prilepený žiadny zvyšný obalený granulát.

KARTA PRE PACIENTA [pre kapsuly Pradaxa 75 mg/110 mg/150 mg]

Pradaxa® kapsuly
dabigatran-etexilát

- Túto kartu máte mať/má mať opatrovateľ neustále pri sebe
- Vždy sa uistite, či máte aktuálnu verziu

[xxxx20xx]

[logo Boehringer Ingelheim]

Vážená pacientka, vážený pacient/vážený opatrovateľ pediatrického pacienta,

Váš lekár/lekár vášho dieťa začal liečbu Pradaxou. Aby bolo užívanie Pradaxy bezpečné, venujte, prosím, pozornosť dôležitým informáciám v písomnej informácii pre používateľa.

Keďže táto karta pre pacienta obsahuje dôležité informácie o vašej liečbe/liečbe vášho dieťa, túto kartu máte mať/má vaše dieťa mať vždy pri sebe, aby bol odborný zdravotnícky personál informovaný o tom, že užívate/vaše dieťa užíva Pradaxu.

[logo Pradaxy]

Pradaxa® Informácie pre pacientov/opatrovateľov pediatrických pacientov

O vašej liečbe/liečbe vášho dieťa

- Pradaxa® riedi krv. Používa sa na liečbu existujúcich krvných zrazenín alebo na zabránenie tvorby nebezpečných krvných zrazenín.
- Pri užívaní Pradaxy sa riadte pokynmi svojho lekára/lekára vášho dieťa. Nikdy nevynechajte dávku a neprestaňte užívať Pradaxu bez konzultácie so svojim lekárom/lekárom vášho dieťa.
- Informujte svojho lekára/lekára vášho dieťa o všetkých aktuálne užívaných liekoch.
- Pred každým chirurgickým/invazívnym zákrokom informujte svojho lekára/lekára vášho dieťa o užívaní Pradaxy.
- Kapsuly Pradaxa® sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Kapsula sa má prehltnúť celá a zapíť pohárom vody. Kapsula sa nesmie lámať ani hrýzť a nesmú sa vyprázdňovať pelety z kapsuly.

Kedy požiadať o radu lekára

- Užívanie Pradaxy môže zvýšiť riziko krvácania. Ihneď sa obráťte na svojho lekára/lekára vášho dieťa, ak sa u vás/vášho dieťa vyskytne niektorý z nasledujúcich možných prejavov a príznakov krvácania, ako je: opuch, diskomfort, neobvyklá bolesť alebo bolesť hlavy, závrat, bledosť, slabosť, nezvyčajné modriny, krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien, neobvyklé dlhotrvajúce krvácanie po porezaní, abnormálne menštruačné krvácanie alebo krvácanie z pošvy, krv v moči, ktorý môže byť ružový alebo hnedý, červená/čierna stolica, vykašliavanie krvi, vracanie krvi alebo látky podobnej usadenine z kávy.
- V prípade pádu alebo zranenia, najmä ak je udretá hlava, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- Ak pocítite/vaše dieťa pocíti pálenie záhy, nevoľnosť, vraciate/vracia, pocítite/pocíti žalúdočné ťažkosti, nadúvanie alebo bolesť v hornej časti brucha, neprestaňte užívať/podávať Pradaxu bez konzultácie so svojim lekárom/lekárom vášho dieťa.

Pradaxa Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Pradaxa® je perorálne antikoagulancium (priamy inhibítor trombínu).
- Pred chirurgickým alebo iným invazívnym zákrokom môže byť potrebné ukončiť liečbu Pradaxou.
- V prípadoch závažných príhod krvácania sa musí liečba Pradaxou okamžite prerušiť.
- Pre dospelých pacientov je k dispozícii špecifické antidotum idarucizumab. Účinnosť a bezpečnosť špecifického antidota idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená. Podrobné informácie a viac odporúčaní o zvrátení antikoagulačného účinku Pradaxy nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku Pradaxa® a idarucizumabu.

- Pradaxa sa vylučuje hlavne obličkami. Musí sa udržiavať adekvátne diuréza. Pradaxa® môže byť dialyzovaná.

Prosím, vyplňte túto časť karty alebo požiadajte o to svojho lekára/lekára vášho dieťaťa.

Informácie o pacientovi

Meno pacienta

Dátum narodenia

Indikácia antikoagulačnej liečby

Dávka lieku Pradaxa®

KARTA PRE PACIENTA

Pradaxa® obalený granulát
dabigatran-etexilát

- Túto kartu má mať opatrovateľ alebo pacient neustále pri sebe
- Vždy sa uistite, či máte aktuálnu verziu

[xxxx20xx]

[logo Boehringer Ingelheim]

Vážený opatrovateľ,

Lekár vášho dieťaťa začal liečbu Pradaxou. Aby bolo užívanie Pradaxy bezpečné, venujte, prosím, pozornosť dôležitým informáciám v písomnej informácii pre používateľa. Keďže táto karta pre pacienta obsahuje dôležité informácie o liečbe vášho dieťaťa, túto kartu musíte mať vy alebo vaše dieťa vždy pri sebe, aby odborný zdravotnícky personál mohol byť informovaný o tom, že vaše dieťa užíva Pradaxu.

[logo Pradaxy]

Pradaxa® Informácie pre opatrovateľov

O liečbe vášho dieťaťa

- Pradaxa® riedi krv. Používa sa na liečbu existujúcich krvných zrazenín alebo na zabránenie tvorby nebezpečných krvných zrazenín.
- Pri používaní Pradaxy sa riadte pokynmi lekára vášho dieťaťa. Vždy podajte predpísanú dávku a nikdy nevynechajte dávku a neprestaňte užívať Pradaxu bez konzultácie s lekárom vášho dieťaťa.
- Informujte lekára vášho dieťaťa o všetkých aktuálne užívaných liekoch.
- Pred každým chirurgickým/invazívnym zákrokom informujte lekára vášho dieťaťa o tom, že užíva Pradaxu.
- Obalený granulát Pradaxa® sa má podávať s mäkkým jedlom alebo jablkovou šťavou podľa pokynov na podávanie v písomnej informácii pre používateľov. Nepoužívajte mäkké jedlá s obsahom mliečnych produktov. Obalený granulát Pradaxa® nepodávajte striekačkami ani vyživovacími sondami.

Kedy požiadať o radu lekára

- Užívanie Pradaxy môže zvýšiť riziko krvácania. Ihneď sa obráťte na lekára vášho dieťaťa, ak sa u vášho dieťaťa vyskytne niektorý z nasledujúcich prejavov a príznakov krvácania, ako je: opuch, diskomfort, neobvyklá bolesť alebo bolesť hlavy, závrat, bledosť, slabosť, nezvyčajné modriny, krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien, neobvyklé dlhotrvajúce krvácanie po porezaní, abnormálne menštruačné krvácanie alebo krvácanie z pošvy, krv v moči, ktorý môže byť ružový alebo hnedý, červená/čierna stolica, vykašliavanie krvi, vracanie krvi alebo látky podobnej usadenine z kávy.
- Ak vaše dieťa spadne alebo sa zraní, najmä ak si udrie hlavu, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- Ak vaše dieťa pocíti pálenie záhy, nevoľnosť, vracia, pocíti žalúdočné ťažkosti, nadúvanie alebo bolesť v hornej časti brucha, neprestaňte podávať Pradaxu bez konzultácie s lekárom vášho dieťaťa.

Pradaxa® Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Pradaxa® je perorálne antikoagulancium (priamy inhibítor trombínu).
- Pred chirurgickým alebo iným invazívnym zákrokom môže byť potrebné ukončiť liečbu Pradaxou.
- V prípadoch závažných príhod krvácania sa musí liečba Pradaxou okamžite prerušiť.

- Pradaxa® sa vylučuje hlavne obličkami. Musí sa udržiavať adekvátne diuréza. Pradaxa® môže byť dialyzovaná. Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Prosím, vyplňte túto časť karty alebo požiadajte o to lekára vášho dieťaťa.

Informácie o pacientovi

Meno pacienta

Dátum narodenia

Indikácia antikoagulačnej liečby

Dávka lieku Pradaxa®