

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Dabigatran etexilate STADA 150 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje dabigatran-etexilát (ako mezylát) zodpovedajúci 150 mg dabigatran-etexilátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Kapsula s bielym nepriehľadným viečkom s vytlačeným "MD" a bielym nepriehľadným telom s čiernym atramentom vytlačeným "150" veľkosti 0 (21,50 ± 0,40 mm) naplnená zmesou bielych až svetložltých peliet a svetložltého granulátu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Liečba žilových tromboembolických príhod (VTE) a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 18 rokov.

Vhodné formy dávkovania podľa veku, pozri časť 4.2.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dabigatran etexilate STADA kapsuly sa môžu používať u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 8 rokov alebo starších, ktorí sú schopní prehltnúť celé kapsuly. Na liečbu detí do 8 rokov sú k dispozícii iné vhodné liekové formy.

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.

**Prevenca 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 Dabigatranu etexilate STADA pri indikáciách SPAF, DVT a PE sú uvedené v tabuľke 1.

**Tabuľka 1: Dávky odporúčané pri SPAF, DVT a PE**

	<b>Odporúčané dávky</b>
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
<b><u>Odporúčané zníženie dávky</u></b>	
Pacienti vo veku $\geq 80$ rokov	denná dávka 220 mg dabigatran-etexilátu užívaná ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne
Pacienti súbežne užívajúci verapamil	
<b><u>Zváženie zníženia dávky</u></b>	
Pacienti vo veku 75-80 rokov	denná dávka dabigatran-etexilátu 300 mg alebo 220 mg sa má zvoliť na základe individuálneho posúdenia tromboembolického rizika a rizika krvácania
Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30-50 ml/min)	
Pacienti s gastritídou, ezofagitídou alebo gastroezofagálnym refluxom	
Iní pacienti so zvýšeným rizikom krvácania	

U pacientov s DVT/PE sa odporúča používať 220 mg 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 etexilate STADA 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 Dabigatranom etexilate STADA

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 Dabigatranom etexilate STADA vyhodnotiť funkcia obličiek pomocou výpočtu klirensu 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 Dabigatranom etexilate STADA 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 Dabigatranu etexilate STADA pri indikáciách SPAF, DVT a PE je uvedená v tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Dĺžka používania pri SPAF a DVT/PE**

<b>Indikácia</b>	<b>Dĺžka používania</b>
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 Dabigatranu etexilate STADA 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 Dabigatranu etexilate STADA

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

### Prechod z liečby

*Dabigatranom etexilate STADA na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:*

Pred prechodom z liečby Dabigatranom etexilate STADA 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 Dabigatranom etexilate STADA 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 Dabigatranom etexilate STADA,
- CrCl  $\geq$  30- < 50 ml/min, VKA sa má začať podávať 2 dni pred prerušením liečby Dabigatranom etexilate STADA.

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 Dabigatranu etexilate STADA. Dovtedy sa majú hodnoty INR interpretovať s opatrnosťou.

*VKA na dabigatran-etexilát:*

VKA sa majú vysadiť. Dabigatran etexilate STADA 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 Dabigatranom etexilate STADA 150 mg dvakrát denne sa môže vykonať katétrová ablácia. Liečba Dabigatranom etexilate STADA 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 Dabigatranom etexilate STADA 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 alebo 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 Dabigatranom etexilate STADA u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCl 50 - ≤ 80 ml/min) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30 - 50 ml/min) 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*

Prí 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 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 Dabigatranu etexilate STADA 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 Dabigatranu etexilate STADA 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 Dabigatranu etexilate STADA 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: ako dve 110 mg kapsuly
- 185 mg: ako jedna 75 mg a jedna 110 mg kapsula
- 150 mg: ako 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 Dabigatranom etexilate STADA u pediatrických pacientov s eGFR < 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Pacienti s  $eGFR \geq 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> 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 Dabigatranu etexilate STADA 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 Dabigatranu etexilate STADA

Liečba Dabigatranom etexilate STADA 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 ošetrovateľom (pozri časť 4.8).

#### Prechod z liečby

*Dabigatranom etexilate STADA na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:*

Pred prechodom z liečby Dabigatranom etexilate STADA 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 Dabigatranom etexilate STADA 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 Dabigatranom etexilate STADA. 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 etexilate STADA možno podať hneď, ako je  $INR < 2,0$ .

#### Spôsob podávania

Dabigatran etexilate STADA je určený na perorálne použitie.

Kapsuly sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla. Dabigatran etexilate STADA sa má prehltnúť v celku a zapíť pohárom vody, aby sa uľahčil prechod do žalúdka.

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

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie obličiek ( $CrCl < 30$  ml/min) u dospelých pacientov
- $eGFR < 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> 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 vredy, prítomnosť zhubných nádorov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo miechy, nedávny chirurgický

výkon na mozgu, mieche alebo očiach, nedávna intrakraniálna hemorágia, známe ezofageálne varixy alebo pri podozrení na nich, arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

- Súbežná liečba akýmkoľvek inými antikoagulanciami napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparín atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxabán, apixabán 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 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.

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).

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

##### *Rizikové faktory*

Tabuľka 4 sumarizuje faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania.

**Tabuľka 4: Faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania**

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

U 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 predsieni 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.

**Subakútne 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 ≥ 50 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	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 hematémov 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 liečba dabigatran-etexilátom pokračovať/ začať 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 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 trojito 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 diabetom 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 klopido-grel alebo samotný klopido-grel.

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 štúdií 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.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**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 opísané, 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**

<i>Inhibitory P-gp</i>	
<i>Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zvýšil po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg celkové hodnoty AUC <sub>0-∞</sub> dabigatranu na 2,38-násobok a C <sub>max</sub> 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 <sub>0-∞</sub> dabigatranu po opakovanom podávaní 400 mg dronedarónu dvakrát denne sa zvýšili na asi 2,4-násobok a C <sub>max</sub> 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 úplnou absorpciou dabigatranu po 2 hodinách.
Amiodarón	Pri súbežnom podaní dabigatranu 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 s nasycovacou 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 nasycovacej 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 nasycovacia 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 nasycovacej 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.
<i>Induktory P-gp</i>	
<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>Inhibitory proteázy ako je ritonavir</i>	
<i>Súbežné používanie sa neodporúča</i>	
napr. ritonavir a jeho kombinácie s inými proteázovými inhibítormi	Inhibitory proteázy ovplyvňujú P-gp (buď ako inhibítor alebo ako induktor). Neskúmali sa, a preto sa neodporúča liečba týmito liekmi súbežne s dabigatranom.
<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, dezirudín), trombolytické lieky a antagonisty vitamínu K, rivaroxabán alebo iné perorálne antikoagulanciá (pozri časť 4.3) a antiagregačné lieky, ako sú antagonisty receptorov GPIIb/IIIa, tiklopidín, prazugrel, tikagrelor, dextrán a sulfínyprazón (pozri časť 4.4).

Z údajov získaných v štúdií RE-LY fázy III (pozri časť 5.1) sa zistilo, že súbežná liečba ďalšími perorálnymi alebo parenterálnymi antikoagulanciami zvyšuje mieru výskytu 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 klopidogrelu navyše približne dvojnásobne zvyšuje mieru výskytu veľkého krvácania v prípade dabigatran-etexilátu, ako aj v prípade warfarínu (pozri časť 4.4).

UFH 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 v štúdií 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. Nasycovacia 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 v RE-LY.
<u>Látky ovplyvňujúce žalúdočné pH</u>	
Pantoprazol	Pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu s pantoprazolom sa pozoroval pokles $AUC$ dabigatranu približne o 30 %. Pantoprazol a iné inhibítory protónovej pumpy (PPI) sa podávali s dabigatran-etexilátom v klinických skúšaní a nepreukázalo sa, že by súbežná liečba s PPI znižovala účinok dabigatranu.
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 dabigatran-etexilátom.

### Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití dabigatran-etexilátu u gravidných žien.

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

Dabigatran-etexilát sa má používať 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 dabigatran-etexilátom 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 štúdiu 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 skúšaní 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 (System Organ Classes, SOC), súhrnný popis veľkých a akýchkoľvek krvácaní je rozdelený podľa indikácie a uvedený v tabuľkách 12-15 nižšie.



Hoci v klinických skúšaníach 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 tromboembolickej cievej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení, liečby DVT/PE a prevencie DVT/PE. Sú 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 11: Nežiaduce reakcie**

Trieda orgánových systémov / Preferovaný termín	Frekvencia	
	Prevencia cievej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení	Liečba DVT/PE a prevencia DVT/PE
<b><i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i></b>		
Anémia	Časté	Menej časté
Pokles hemoglobínu	Menej časté	Neznáme
Trombocytopénia	Menej časté	Zriedkavé
Pokles hematokritu	Zriedkavé	Neznáme
Neutropénia	Neznáme	Neznáme
Agranulocytóza	Neznáme	Neznáme
<b><i>Poruchy imunitného systému</i></b>		
Precitlivosť 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
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>		
Intrakraniálne krvácanie	Menej časté	Zriedkavé
<b><i>Poruchy ciev</i></b>		
Hematóm	Menej časté	Menej časté
Krvácanie	Menej časté	Menej časté
<b><i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i></b>		
Epistaxa	Časté	Časté
Hemoptýza	Menej časté	Menej časté
<b><i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i></b>		
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté
Bolesť 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
<b>Poruchy pečene a žľazových ciest</b>		
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
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		
Kožné krvácanie	Časté	Časté
Alopécia	Neznáme	Neznáme
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		
Hemartróza	Zriedkavé	Menej časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		
Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematurie	Časté	Časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
Krvácanie v mieste vpichu	Zriedkavé	Zriedkavé
Krvácanie v mieste zavedenia katétra	Zriedkavé	Zriedkavé
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>		
Traumatické krvácanie	Zriedkavé	Menej časté
Krvácanie z miesta rezu	Zriedkavé	Zriedkavé

### Opis 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 antikoagulantami 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 štúdiu skúmajúcej prevenciu tromboembolickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u

pacientov s fibriláciou predsiení.

**Tabuľka 12: Príhody krvácania v štúdiu skúmajúcej prevenciu tromboembolickej 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 %)
Akémkoľvek 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  $\geq 75$  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 akémkoľvek 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 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	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)

významné krvácania			
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)

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

Tabuľka 14 ukazuje prípady krvácania v pivotnej štúdií RE-MEDY sledujúcej prevenciu DVT a PE. Niektoré prípady 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: Prípady krvácania v štúdií RE-MEDY sledujúcej prevenciu DVT a PE**

	dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denne	warfarín	Pomer rizika voči warfarínu (95 % interval spoľahlivosti)
Liečení pacienti	1 430	1 426	
Prípady 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*
Prípady 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 prípady krvácania v pivotnej štúdií RE-SONATE sledujúcej prevenciu DVT a PE. Miera výskytu kombinácie MBE/CRBE a miera výskytu akéhokoľvek krvácania bola významne nižšia pri nominálnej alfa hladine 5 % pacientov, ktorí dostávali placebo v porovnaní s tými, ktorí dostávali dabigatran-etexilát.

**Tabuľka 15: Prípady 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	
Prípady 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)
Akékoľvek krvácanie	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Akékoľvek 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
<b><i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i></b>	
Anémia	Časté
Pokles hemoglobínu	Menej časté
Trombocytopenia	Časté
Pokles hematokritu	Menej časté
Neutropénia	Menej časté
Agranulocytóza	Neznáme
<b><i>Poruchy imunitného systému</i></b>	
Precitlivosť na liečivo	Menej časté
Vyrážka	Časté
Svrbenie	Menej časté
Anafylaktická reakcia	Neznáme
Angioedém	Neznáme
Žihľavka	Časté
Bronchospazmus	Neznáme
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>	

Intrakraniálne krvácanie	Menej časté
Poruchy ciev	
Hematóm	Časté
Krvácanie	Neznáme
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Epistaxa	Časté
Hemoptýza	Menej časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
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
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	
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
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Kožné krvácanie	Menej časté
Alopécia	Časté
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Hemartróza	Neznáme
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematúrie	Menej časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
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 skúšaníach 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 krvácaných 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, keď 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 tromboembólie sú veľmi obmedzené. Po podaní navrhovaných koncentrátov koagulačných faktorov sa koagulačné testy môžu stať nespoľahlivými. Pri interpretácii týchto testov je potrebná opatrnosť. V prípadoch, kde je prítomná trombocytopenia alebo sa použili antitrombotiká s dlhodobým účinkom možno zväziť aj podanie koncentrátov trombocytov. Každá symptomatická liečba sa má podať podľa úsudku lekára.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

Dabigatran-etexilát je malá prekurzorová („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 zabraňuje tvorbe trombu. Dabigatran inhibuje voľný trombín, trombín viazaný na fibrín a trombínom indukovanú agregáciu trombocytov.

### Farmakodynamické účinky

*In vivo* a *ex vivo* štúdie na zvieratách dokázali antitrombotickú účinnosť a antikoagulačnú aktivitu dabigatranu po intravenóznom podaní a 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 zväziť 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.

#### *Prevenia 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 CHADS<sub>2</sub> 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 bola mierne zvýšená s dabigatran-etexilátom 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 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 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 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 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			
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 20-21 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 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 klopidogrelu 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 CHADS<sub>2</sub> 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 klopidogrelu	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 zaslepene 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 CHADS<sub>2</sub> 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 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 cievej 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 štúdiu RE-LY pre túto indikáciu.

#### *Pacienti podstupujúci katérovú abláciu pri fibrilácii predsieni*

Prospektívna, randomizovaná, otvorená, multicentrická, prieskumná štúdia so zaslepeným, centrálné 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 katérovej ablácii paroxysmálnej alebo pretrvávajúcej fibrilácie predsieni. Zo 704 zaradených pacientov 317 pacientov podstúpilo abláciu fibrilácie predsieni na neprerušovanom podávaní dabigatranu a 318 pacientov podstúpilo abláciu fibrilácie predsieni na neprerušovanom podávaní warfarínu. Všetci pacienti podstúpili pred katérovou 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 cieвна 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 klopidogrelom alebo tikagrelorom (antagonista P2Y<sub>12</sub>) v porovnaní s tripletnou liečbou

warfarínom (upraveným na INR 2,0-3,0) v kombinácii s klopidogrelom 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 tripletnej liečby warfarínom. Starší pacienti mimo územia Spojených štátov (vo veku  $\geq 80$  rokov pre všetky krajiny,  $\geq 70$  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.

Incidenca 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 (angl. Thrombolysis In Myocardial Infarction, 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;  $P = 0,047$ ). Incidenca kombinovaného koncového ukazovateľa účinnosti úmrtia, tromboembolických príhod (infarktu myokardu, cievej mozgovej príhody alebo systémovej embólie) alebo neplánovanej revaskularizácie bola v oboch skupinách s duálnou liečbou 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 tromboembolických 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

Prevenia 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-etexilátu 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 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 24: Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (VTE je kombináciou DVT a/alebo PE) do konca obdobia po liečbe v štúdiu 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 tromboembólie 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 tromboembolických 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 (pozri časť 4.3).

#### Pediatrická populácia

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

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim dabigatran-etexilát vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie 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 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 skupiny 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.

Posudzované 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 posudzovanú príhodu krvácania, pričom väčšina z nich bola kategorizovaná ako malé krvácanie. Kombinovaný koncový ukazovateľ posudzovanej 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 skupine 1 (vo veku od 12 do menej ako 18 rokov), 43 pacientov vo vekovej skupine 2 (vo veku od 2 do menej ako 12 rokov) a 9 pacientov vo vekovej skupine 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 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 veľká príhoda krvácania potvrdená pri hodnotení vyskytla do prvých 12 mesiacov. U 3 pacientov (1,4 %) sa CRNM krvácanie potvrdené pri hodnotení 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 dabigatranu bola približne 6,5 %.

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

### Absorpcia

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

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

#### *Starší pacienti*

Špecifické farmakokinetické štúdie fázy I so staršími jedincami 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 štúdiu RE-LY s asi 31 % vyššou minimálnou koncentráciou u jedincov  $\geq 75$  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  $\geq 50$  kg a < 100 kg bez jasného detegovaného rozdielu (pozri časti 4.2 a 4.4). Dostupné sú obmedzené klinické údaje u dospelých pacientov  $\leq 50$  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 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 expozičnej hladine 4-násobne vyššej ako sa pozorovala u pacientok).

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-etexilát-mezylátu, je v životnom prostredí stabilný.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly

kyselina vínna (E334)  
hypromelóza  
mastenec  
hydroxypropylcelulóza (E463)  
kroskarmelóza, sodná soľ  
stearát horečnatý (E470b)

#### Obal kapsuly

oxid titaničitý (E171)  
hypromelóza

#### Čierny atrament

šelak (E904)  
propylénglykol (E1520)  
čierny oxid železitý (E172)  
hydroxid draselný (E525)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Blister: 3 roky  
Flaša: 3 roky alebo 60 dní po prvom otvorení nádoby.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

##### Blister

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

##### Fľaša

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/ALU/vysúšadlo PE-ALU/PE blistre obsahujúce 10, 30, 60 alebo 180 tvrdých kapsúl.

120 ml a 150 ml polypropylénové fľaše s detským bezpečnostným uzáverom a silikagélovým vysúšadlom obsahujúce 60 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pri vyberaní tvrdej kapsuly z fľaše treba dodržiavať nasledovné pokyny:

- Viečko sa otvára zatlačením a otočením.
- Po vybratí kapsuly sa má uzáver vrátiť ihneď späť na fľašu a fľaša sa má pevne uzatvoriť.

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

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemecko

### **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

16/0170/24-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2024