

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dabigatran etexilate Glenmark 150 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Kapsuly s ružovým nepriehľadným viečkom a telom veľkosti „0e1“ približne 24 mm. Kapsuly sú potlačené s „DA150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (*Non-Valvular Atrial Fibrillation*, NVAF), s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako sú prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (*Transient Ischemic Attack*, TIA), vek ≥ 75 rokov, srdcové zlyhanie (NYHA trieda \geq II), diabetes mellitus, hypertenzia.

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

Liečba žilových trombembolických príhod (*Venous Thromboembolic Events*, VTE) a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov od 8 rokov až do veku menej ako 18 rokov.

Vhodné formy dávkovania podľa veku, pozri časť 4.2.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dabigatran etexilate Glenmark kapsuly sa môžu používať u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 8 rokov a starších, ktorí sú schopní prehltnúť celé kapsuly.

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

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

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

Tabuľka 1: Dávky odporúčané pri SPAF, DVT a PE

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

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

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

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby dabigatran-etexilátom

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

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

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

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

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

Dĺžka používania

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

Tabuľka 2: Dĺžka používania pri SPAF a DVT/PE

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

Vynechaná dávka

Zabudnutá dávka dabigatran-etexilátu sa môže stále užiť do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou. Ak je čas do nasledujúcej plánovanej dávky kratší ako 6 hodín, zabudnutá dávka sa má vynechať.

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

Vysadenie dabigatran-etexilátu

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

Prechod z liečby

Z liečby dabigatran-etexilátomna liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

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

Z liečby parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu dabigatran-etexilátom:

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

Z liečby dabigatran-etexilátomna antagonisty vitamínu K (VKA):

Začiatok podávania VKA sa má upraviť na základe CrCl nasledovne:

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

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

Z liečby VKA na dabigatran-etexilát:

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

Kardioverzia (SPAF)

Počas kardioverzie môžu pacienti ostať liečení dabigatran-etexilátom.

Katétrová ablácia pri fibrilácii predsieni (SPAF)

Katétrovú abláciu možno vykonať u pacientov liečených 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne.

Liečbu dabigatran-etexilátomnie je potrebné prerušiť (pozri časť 5.1).

Perkutánná koronárna intervencia (PKI) so stentovaním (SPAF)

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

Osobitné populácie

Starší pacienti

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

Pacienti s rizikom krvácania

Pacienti so zvýšeným rizikom krvácania (pozri časti 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2) sa majú dôsledne klinicky monitorovať (hľadanie prejavov krvácania 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 dabigatran-etexilátom pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} 50 - \leq 80 \text{ ml/min}$) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min}$) je odporúčaná dávka dabigatran-etexilátutiež 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-etexilátuso slabými až stredne silnými inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp), t. j. amiodarónom, chinidínom alebo verapamilom

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

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

Telesná hmotnosť

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

Pohlavie

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie dabigatran-etexilátusa 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 začať po predchádzajúcej liečbe.

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

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

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

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

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

Jednotlivé dávky vyžadujúce kombinácie viac ako jednej kapsuly:

300 mg: dve 150 mg kapsuly alebo;
štyri 75 mg kapsuly

260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg kapsula alebo
jedna 110 mg a dve 75 mg kapsuly

220 mg: dve 110 mg kapsuly

185 mg: jedna 75 mg a jedna 110 mg kapsula

150 mg: jedna 150 mg kapsula alebo
dve 75 mg kapsuly

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby

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

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

Pacienti s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m² 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 súdežne

používaných liekoch, atď.).

Dĺžka používania

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

Vynechaná dávka

Zabudnutá dávka dabigatran-etexilátu sa môže stále užiť do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou. Ak je čas do nasledujúcej plánovanej dávky kratší ako 6 hodín, zabudnutá dávka sa má vynechať. Nikdy sa nesmie užiť dvojnásobná dávka, aby sa nahradili jednotlivé vynechané dávky.

Vysadenie dabigatran-etexilátu

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

Prechod z liečby

Z liečby dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

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

Z liečby parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu dabigatran-etexilátom:

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

Z liečby dabigatran-etexilátom na antagonisty vitamínu K (VKA):

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

Keďže dabigatran-etexilát môže mať vplyv na medzinárodný normalizovaný pomer (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:

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

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie.

Kapsuly sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla. Kapsula sa má prehltnúť v celku a zapiť 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

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Závažná porucha funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) u dospelých pacientov
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u pediatrických pacientov
- Aktívne klinicky významné krvácanie
- Lézie alebo stavy, ak sa považujú za významný rizikový faktor veľkého krvácania. Toto môže zahŕňať súčasné alebo nedávne gastrointestinálne 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, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneurizmy 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 predsiení (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, itrakonazolom, 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 skúšaní sa dabigatran-etexilát spájal so zvýšeným výskytom veľkých gastrointestinálnych (GI) krvácaní. Zvýšené riziko bolo pozorované u starších pacientov (≥ 75 rokov) pri dávkovacom režime 150 mg dvakrát denne. Ďalšie rizikové faktory (pozri tiež tabuľku 3) zahŕňajú súbežnú liečbu inhibítormi agregácie trombocytov ako sú klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (*AcetylSalicylic Acid*, ASA) alebo nesteroidné protizápalové lieky (*Non Steroidal AntiInflammatory Drugs*, 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 ≥ 75 rokov
Faktory, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny dabigatranu	<p><u>Závažné:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stredne závažná porucha funkcie obličiek u dospelých pacientov (30 – 50 ml/min CrCl) • Silné inhibítory P-gp (pozri časť 4.3 a 4.5) • Súbežná liečba miernym až stredne silným inhibítormi P-gp (napr. amiodarón, verapamil, chinidín a tikagrelor, pozri časť 4.5) <p><u>Menej závažné:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nízka telesná hmotnosť (< 50 kg) u dospelých pacientov

Farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA a iné inhibítory agregácie trombocytov, napr. klopidogrel • NSAID • SSRI alebo SNRI • Iné lieky, ktoré môžu narušiť hemostázu
Ochorenia / zákroky s osobitnými rizikami krvácania	<ul style="list-style-type: none"> • Vrodené alebo získané poruchy zrážavosti • Trombocytopenia alebo funkčné poruchy trombocytov • Nedávna biopsia, závažné zranenie • Bakteriálna endokarditída • Ezofagitída, gastritída alebo gastroezofageálny reflux

U dospelých pacientov vážiacich < 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, antiagreganciá, 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 zväziť použitie antidota (idarucizumabu). Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou.

Použitie inhibítorov protónovej pumpy

Na prevenciu gastrointestinálneho krvácania možno zväziť podávanie inhibítora protónovej pumpy (*Proton-Pump Inhibitor*, PPI). V prípade pediatrických pacientov sa musia dodržiavať odporúčania uvedené v informáciách o lieku pre príslušný inhibítor 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 k zisteniu nadmerne vysokej expozície dabigatranu v prítomnosti ďalších rizikových faktorov.

Dilučný trombínový čas (*diluted Thrombin Time*, dTT), ekarínový koagulačný čas (*Ecarin Clotting Time*, ECT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (*activated Partial Thromboplastin Time*, 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 (INR) nespoľahlivý a hlásili sa falošne pozitívne zvýšenia INR. Preto sa testy INR nemajú vykonávať.

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

Tabuľka 5: Hranice testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie 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 náhlej 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 (*Upper Limit of Normal*, ULN).

Chirurgický výkon a zákroky

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

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

Opatrnosť je potrebná pri dočasnom prerušení liečby z dôvodu zákrokov a vyžaduje sa kontrola antikoagulácie. U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou môže byť klírens dabigatranu dlhší (pozri časť 5.2). Toto sa má pred akýmikoľvek zákrokmi zohľadniť. V takýchto prípadoch môže na zistenie, či je hemostáza ešte vždy narušená, 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) k Dabigatranu etexilate Glenmark pre dospelých pacientov. Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená.

Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou.

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

Elektívny chirurgický výkon

Ak je to možné, podávanie dabigatran-etexilátu sa má prerušiť aspoň 24 hodín pred invazívnymi alebo chirurgickými výkonmi. U pacientov s vyšším rizikom krvácania alebo pri závažných chirurgických výkonoch, pri ktorých môže byť potrebná úplná hemostáza, je potrebné zvážiť ukončenie podávania dabigatran-etexilátu 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 dabigatranetexilát vysadiť	
		Vysoké riziko krvácania alebo veľký chirurgický výkon	Štandardné riziko
≥ 80	~ 13	2 dni pred	24 hodín pred
≥ 50 – < 80	~ 15	2 – 3 dni pred	1 – 2 dni pred
≥ 30 – < 50	~ 18	4 dni pred	2 – 3 dni pred (> 48 hodín)

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

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

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

Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia

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

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

Pooperačná fáza

Po invazívnom zákroku alebo chirurgickom výkone sa má v liečbe dabigatran-etexilátom pokračovať, prípadne sa má začať, a to čo najskôr potom, ako to umožňuje klinický stav a bola dosiahnutá adekvátna 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 dabigatranu, 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 je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulačné (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 klopidogrel alebo samotný klopidogrel.

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

V 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 zvážiť používanie antikoagulačného podávaného parenterálnou cestou.

Sodík

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

Tabuľka 8: Interakcie s transportérmi

<u>Inhibítory P-gp</u>	
<i>Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zvýšil po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu na 2,38-násobok a C_{max} dabigatranu na 2,35-násobok, a po opakovanom podávaní ketokonazolu 400 mg perorálne raz denne na 2,53-násobok a 2,49-násobok, v uvedenom poradí.
Dronedarón	Keď sa dabigatran-etexilát a dronedarón podávali v tom istom čase, celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} dabigatranu po opakovanom podávaní 400 mg dronedarónu dvakrát denne sa zvýšili na asi 2,4-násobok a 2,3-násobok, a po jednorazovej dávke 400 mg na asi 2,1-násobok a 1,9-násobok, v uvedenom poradí.
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	<p>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).</p> <p>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 pri opakovanom podávaní verapamilu (C_{max} zvýšená približne na 1,6-násobok a AUC približne na 1,5-násobok).</p> <p>Pri podaní verapamilu 2 hodiny po podaní dabigatran-etexilátu sa nepozorovali žiadne významné interakcie (zvýšenie C_{max} približne na 1,1-násobok a AUC približne na 1,2-násobok). Toto sa vysvetľuje ukončenou absorpciou dabigatranu po 2 hodinách.</p>
Amiodarón	Pri súbežnom podaní dabigatran-etexilátu s jednorazovou perorálnou dávkou 600 mg amiodarónu sa rozsah a rýchlosť vstrebávania amiodarónu a jeho aktívneho metabolitu DEA významne nemenili. AUC dabigatranu sa zvýšila približne na 1,6-násobok a C_{max} na 1,5-násobok. Vzhľadom na dlhý polčas amiodarónu môže existovať možnosť interakcie týždne po vysadení amiodarónu (pozri časti 4.2 a 4.4).
Chinidín	Chinidín sa podával ako 200 mg dávka každé dve hodiny až do dosiahnutia celkovej dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát sa podával dvakrát denne v priebehu troch po sebe nasledujúcich dní, na 3. deň buď s chinidínom, alebo bez chinidínu. $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu sa pri súbežnom podávaní chinidínu zvýšila v priemere na 1,53-násobok a 1,56-násobok, v uvedenom poradí (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	<p>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.</p> <p>Súbežné podávanie nasycovacej dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážnom stave) zvýšilo $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu na 1,49-násobok a 1,65-násobok, v uvedenom poradí, 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 $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu sa znížilo na 1,27-násobok a 1,23-násobok, v uvedenom poradí, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu. Začatie liečby tikagrelorom užitím nasycovacej dávky sa odporúča takto časovo oddeliť.</p> <p>Súbežné podávanie 90 mg tikagreloru dvakrát denne (udržiavacia dávka) so 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravenú $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu na 1,26-násobok a 1,29-násobok, v uvedenom poradí, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu.</p>
Posakonazol	Posakonazol takisto do určitej miery inhibuje P-gp, ale nebol klinicky skúmaný. Pri súbežnom podávaní Dabigatranu etexilate Glenmark a posakonazolu je potrebná zvýšená opatrnosť.
<i>Induktory P-gp</i>	

<u>Súbežnému používaniu sa má vyhnúť</u>	
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 do 7. dňa po ukončení liečby rifampicínom. Po ďalších 7 dňoch sa nepozorovalo žiadne ďalšie zvýšenie biologickej dostupnosti.
<u>Inhibítory proteázy, ako je ritonavir</u>	
<u>Súbežné používanie sa neodporúča</u>	
napr. ritonavir a jeho kombinácie s inými proteázovými inhibítormi	Inhibítory proteázy ovplyvňujú P-gp (buď ako inhibítor alebo ako induktor). Neskúmali sa, a preto sa neodporúča liečba týmito liekmi súbežne s Dabigatranom etexilate Glenmark.
<u>Substráty P-gp</u>	
Digoxín	V štúdií vykonanej u 24 zdravých osôb 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 (*Low Molecular Weight Heparins*, 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, prasugrel, tikagrelor, dextrán a sulfínpyrazón (pozri časť 4.4).

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

<i>Selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovali riziko krvácania vo všetkých liečebných skupinách štúdie RE-LY.
<i>Látky ovplyvňujúce žalúdočné pH</i>	
Pantoprazol	Pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu s pantoprazolom sa pozoroval pokles AUC dabigatranu približne o 30 %. Pantoprazol a iné inhibitory protónovej pumpy (PPI) sa podávali s dabigatran-etexilátom v klinických skúšaníach a nepreukázalo sa, že by súbežná liečba s PPI znižovala účinok dabigatran-etexilátu.
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 počas liečby Dabigatranom etexilate Glenmark vyhnúť gravidite.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití Dabigatranu etexilate Glenmark u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Dabigatran etexilate Glenmark sa má podávať počas gravidity, len ak je to naozaj nevyhnutné.

Dojčenie

Neexistujú klinické údaje týkajúce sa účinku dabigatranu u dojčiat počas dojčenia. Dojčenie má byť počas

liečby Dabigatranom etexilate Glenmark 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 štúdií 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 krvácané príhody 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 11, 12, 13, 14 a 15 nižšie.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 11 sa uvádzajú nežiaduce reakcie identifikované zo štúdií a údajov získaných po uvedení lieku na trh v indikáciách prevencie trombembolickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení, liečby DVT/PE a prevencie DVT/PE. Sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov (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

	Frekvencia
--	------------

Trieda orgánových systémov / Preferovaný termín	Prevenca cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení	Liečba DVT/PE a prevencia DVT/PE
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Anémia	Časté	Menej časté
Pokles hemoglobínu	Menej časté	Neznáme
Trombocytopenia	Menej časté	Zriedkavé
Pokles hematokritu	Zriedkavé	Neznáme
Neutropénia	Neznáme	Neznáme
Agranulocytóza	Neznáme	Neznáme
Poruchy imunitného systému		
Precitlivenosť na liečivo	Menej časté	Menej časté
Vyrážka	Menej časté	Menej časté
Svrbenie	Menej časté	Menej časté
Anafylaktická reakcia	Zriedkavé	Zriedkavé
Angioedém	Zriedkavé	Zriedkavé
Žihľavka	Zriedkavé	Zriedkavé
Bronchospazmus	Neznáme	Neznáme
Poruchy nervového systému		
Intrakraniálne krvácanie	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy ciev		
Hematóm	Menej časté	Menej časté
Krvácanie	Menej časté	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Epistaxa	Časté	Časté
Hemoptýza	Menej časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté
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
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Abnormálna funkcia pečene/Abnormálne pečeňové funkčné testy	Menej časté	Menej časté
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Menej časté	Menej časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Menej časté	Menej časté
Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	Zriedkavé	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Kožné krvácanie	Časté	Časté

Alopécia	Časté	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Hemartróza	Zriedkavé	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest		
Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematurie	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Krvácanie v mieste vpichu	Zriedkavé	Zriedkavé
Krvácanie v mieste zavedenia katétra	Zriedkavé	Zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		
Traumatické krvácanie	Zriedkavé	Menej časté
Krvácanie z miesta rezu	Zriedkavé	Zriedkavé

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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. Na zistenie skrytého krvácania je preto okrem primeraného klinického sledovania veľmi dôležité aj laboratorne vyšetrenie hemoglobínu/hematokritu. Riziko krvácania môže byť zvýšené v určitých skupinách pacientov, napr. u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a/alebo pri súbežnej liečbe ovplyvňujúcej hemostázu alebo súbežnej liečbe silnými inhibítormi P-gp (pozri časť 4.4 „Riziko hemorágie“). Hemoragické komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo opuch z neurčenej príčiny, dyspnoe a neobjasnený šok.

Pre dabigatran-etexilát boli hlásené známe krvácavé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a akútne renálne zlyhanie spôsobené hypoperfúziou a nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami u pacientov s predispozičnými rizikovými faktormi. Preto sa má pri posudzovaní stavu u každého pacienta dostávajúceho antikoagulačnú liečbu zvážiť 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 NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (SPAF)

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

Tabuľka 12: Krvácavé príhody rozdelené na veľké a akékoľvek krvácanie v pivotnej štúdií skúmajúcej prevenciu trombembolickej cievnej mozgovej príhody a SEE 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 %)
GI krvácanie	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Fatálne krvácanie	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Malé krvácanie	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Akékoľvek krvácanie	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

Randomizovaní jedinci s dabigatran-etexilátom 110 mg dvakrát denne alebo 150 mg dvakrát denne mali významne nižšie riziko život ohrozujúcich krvácaní a intrakraniálneho krvácania v porovnaní s warfarínom [$p < 0,05$]. Obe dávkové sily dabigatran-etexilátu mali aj štatisticky významne nižšiu celkovú mieru krvácania. Randomizovaní jedinci so 110 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne mali významne nižšie riziko veľkých krvácaní v porovnaní s warfarínom (pomer rizika 0,81 [$p = 0,0027$]). Randomizovaní jedinci so 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne mali významne vyššie riziko veľkých GI krvácaní v porovnaní s warfarínom (pomer rizika 1,48 [$p = 0,0005$]). Tento účinok sa pozoroval primárne u pacientov ≥ 75 rokov. Klinický prínos dabigatranu z hľadiska prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie a zníženého rizika ICH v porovnaní s warfarínom je zachovaný naprieč jednotlivými podskupinami, 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 GI krvácania, spravidla pozorovaného v priebehu prvých 3 – 6 mesiacov po začatí liečby dabigatran-etexilátom.

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

Tabuľka 13 ukazuje krvácavé príhody v súhrnných pivotných štúdiách RE-COVER a RE-COVER II sledujúcich liečbu hlbokéj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE). V súhrne štúdií boli primárne koncové ukazovatele bezpečnosti veľké krvácanie, veľké alebo klinicky významné krvácanie a akékoľvek krvácanie významne nižšie než pri warfaríne pri nominálnej alfa hladine 5 %.

Tabuľka 13: Krvácavé príhody v štúdiách RE-COVER a RE-COVER II sledujúcich liečbu hlbokéj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE)

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

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

Tabuľka 14 ukazuje krvácavé príhody v pivotnej štúdií RE-MEDY sledujúcej prevenciu DVT a PE. Niektoré krvácavé príhody (*Major Bleeding Events/Clinically-Relevant Bleeding Events*, 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: Krvácavé príhody v štúdií RE-MEDY sledujúcej prevenciu hlbokéj DVT a PE

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

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

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

Tabuľka 15: Krvácajúce príhody v štúdií RE-SONATE sledujúcej prevenciu DVT a PE

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

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

Agranulocytóza a neutropénia

Počas používania dabigatran-etexilátu po uvedení na trh boli veľmi zriedkavo hlásené agranulocytóza a neutropénia. Pretože hlásené nežiaduce reakcie zo sledovania po uvedení lieku na trh boli 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 (SOC) a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 16: Nežiaduce reakcie

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

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

Krvácavé reakcie

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

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

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

Môžu sa zväziť koncentráty koagulačného faktora (aktivované alebo neaktivované) alebo rekombinantný faktor VIIa. Existuje niekoľko experimentálnych dôkazov podporujúcich úlohu týchto liekov vo zvrátení antikoagulačného účinku dabigatranu, no údaje o ich prospešnosti v klinickej praxi a aj možnom riziku „rebound“ trombembólie sú veľmi obmedzené. Po podaní navrhovaných koncentrátov koagulačných faktorov sa koagulačné testy môžu stať nespoľahlivými. Pri interpretácii týchto testov je potrebná opatrnosť. V prípadoch, kde je prítomná trombocytopenia alebo sa použili antitrombotiká s dlhodobým účinkom možno zväziť aj podanie koncentrátov trombocytov 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 s odborníkom na poruchy koagulácie.

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 hydrolýzou, ktorá je katalyzovaná esterázou, na dabigatran. Dabigatran je silný, kompetitívny, reverzibilný priamy inhibítor trombínu a je hlavnou aktívnou látkou v plazme.

Keďže trombín (serínová proteáza) umožňuje konverziu fibrinogénu na fibrín počas koagulačnej kaskády, jeho inhibícia 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 v kalibrovanom dTT teste 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 2), 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 maximálnych 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, 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 SEE 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 SEE. V tejto štúdií bolo primárnym cieľom stanoviť, či bol dabigatran-etexilát neinferiórny k warfarínu v znižovaní výskytu kombinovaného koncového ukazovateľa cievnej mozgovej príhody a SEE. Analyzovala sa aj štatistická superiorita.

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

Štúdiá RE-LY potvrdila, že dabigatran-etexilát pri dávke 110 mg dvakrát denne nie je inferiórny k warfarínu v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u jedincov s fibriláciou predsiení, so znížením rizika ICH, celkového krvácania a veľkého krvácania. Dávka 150 mg dvakrát denne významne znižuje riziko ischemickej a hemoragickej cievnej mozgovej príhody, vaskulárnej smrti, ICH 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 SEE			
Incidencia (%)	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 mortality z akejkoľvek príčiny 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
Mortalita z akejkoľvek príčiny			
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 primárneho koncového ukazovateľa účinnosti a bezpečnosti v príslušných podskupinách pacientov:

Pre primárny koncový ukazovateľ, cievnu mozgovú príhodu a systémovú embolizáciu, neboli zistené žiadne podskupiny (napr. vek, váha, pohlavie, funkcia obličiek, etnická príslušnosť, atď.) s rozdielnym pomerom rizika v porovnaní s warfarínom.

Tabuľka 20: Pomer rizika a 95 % IS pre cievnu mozgovú príhodu/systémovú embolizáciu 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)
$65 \leq a < 75$	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCl (ml/min)		

$30 \leq a < 50$	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
$50 \leq a < 80$	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Pre 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 CHADS₂ skóre.

Tabuľka 21: Pomer rizika a 95 % IS pre veľké krvácanie 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)
$65 \leq a < 75$	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)		
$30 \leq a < 50$	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
$50 \leq a < 80$	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 liečbu skúšaným liekom. Zaradení pacienti v trvaní až 43 mesiacov počas následného sledovania po skončení štúdie RE-LY naďalej dostávali dvojito zaslepeno rovnakú dávku dabigatran-etexilátu, aká im bola náhodne pridelená v štúdiu RE-LY (celkové priemerné následné sledovanie RE-LY + RELY-ABLE 4,5 roka). Zaradených bolo 5 897 pacientov, čo predstavuje 49 % pacientov, ktorí boli pôvodne náhodne zaradení tak, aby dostávali dabigatran-etexilát v štúdiu RE-LY a 86 % pacientov vhodných pre štúdiu RELY-ABLE.

Počas ďalšieho 2,5 roka liečby v RELY-ABLE, pri maximálnej expozícii v trvaní viac ako 6 rokov (celková expozícia v RELY + RELY-ABLE), sa potvrdil dlhodobý profil bezpečnosti dabigatran-etexilátu u oboch skúmaných dávok 110 mg dvakrát denne a 150 mg dvakrát denne. Nezistili sa žiadne nové skutočnosti o bezpečnosti.

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

Údaje získané z neintervenčných štúdií

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

intrakraniálne krvácanie v 0,17 prípadoch na 100 pacientorokov a gastrointestinálne krvácanie v 0,60 prípadoch na 100 pacientorokov. Cieвна mozgová príhoda sa vyskytla v 0,65 prípadoch na 100 pacientorokov.

Navyše v neintervenčnej štúdií [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] u viac než 134 000 starších pacientov s NVAF v Spojených štátoch amerických (prispievajúcej s dobou sledovania počas liečby s viac než 37 500 pacientorokmi) bol dabigatran-etexilát (84 % pacientov liečených dávkou 150 mg dvakrát denne, 16 % pacientov liečených dávkou 75 mg dvakrát denne) spojený so zníženým rizikom ischemickej 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 štúdií RE-LY pre túto indikáciu.

Pacienti podstupujúci katérovú abláciu pri fibrilácii predsiení

Prospektívna, randomizovaná, otvorená, multicentrická, prieskumná štúdia so zaslepeným, centrálné posudzovaným vyhodnotením koncového ukazovateľa (RE-CIRCUIT) sa vykonala 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 paroxyzmálnej alebo pretrvávajúcej fibrilácie predsiení. Zo 704 zaradených pacientov 317 pacientov podstúpilo abláciu fibrilácie predsiení na neprerušovanom dabigatrane a 318 pacientov podstúpilo abláciu fibrilácie predsiení na neprerušovanom warfaríne. Všetci pacienti podstúpili pred katérovou abláciou transezofageálnu 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 ciečna mozgová príhoda/systémová embolizácia/TIA (kompozitný) 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 P2Y12) v porovnaní s tripletnou liečbou warfarínom (upraveným na INR 2,0 – 3,0) v kombinácii s klopidogrelom alebo tikagrelorom a ASA sa vykonala 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.

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

s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 150 mg v porovnaní s 30 príhodami (3,9 %) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,51; 95 % IS 0,28; 0,93; P = 0,03). Výskyt intrakraniálneho krvácania bol v oboch skupinách s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom nižší ako v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom: 3 príhody (0,3 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 110 mg v porovnaní s 10 príhodami (1,0 %) v skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,30; 95 % IS 0,08; 1,07; P = 0,06) a 1 príhoda (0,1 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 150 mg v porovnaní s 8 príhodami (1,0 %) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,12; 95 % IS 0,02; 0,98; P 0,047). Incidencia kombinovaného koncového ukazovateľa účinnosti zloženého z úmrtia, trombembolických príhod (infarktu myokardu, cievnnej mozgovej príhody alebo systémovej embolizácie) 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 neinferioritu). 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 preukázala, že u pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PKI so stentovaním, duálna liečba dabigatran-etexilátom a antagonistom P2Y12 významne znížila riziko krvácania v porovnaní s tripletnou liečbou warfarínom, pričom v prípade kombinovaných trombembolických príhod bola zistená neinferiorita.

Liečba hlbkej 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 neinferiorný k warfarínu v znižovaní výskytu primárneho koncového ukazovateľa, ktorý bol kombináciou rekurentnej symptomatickej DVT a/alebo PE a súvisiacich úmrtí v priebehu 6 mesiacov liečebného obdobia.

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 neinferiorná k liečbe warfarínom (hranica neinferiority 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 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 mortalita z akejkoľvek príčiny	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
Mortalita z akejkoľvek príčiny	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-etexilátom bola v rozsahu od 6 do 36 mesiacov (medián 534,0 dní). U pacientov randomizovaných na warfarín bol medián času v terapeutickom rozsahu (INR 2,0 – 3,0) 64,9 %.

RE-MEDY potvrdila, že liečba 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne bola porovnateľná s warfarínom (hranica neinferiority 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 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)	
Hranica neinferiority	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		
Hranica neinferiority	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
Mortalita z akejkoľvek príčiny	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 superiorný voči placebo v prevencii rekurentných symptomatických príhod DVT/PE vrátane nevysvetliteľných úmrtí, so znížením rizika z 5,6 % na 0,4 % (relatívne zníženie rizika 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 počiatkový liečebný účinok dabigatran-etexilátu 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 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 mortalita z akejkoľvek príčiny	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
Mortalita z akejkolvek príčiny	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % interval spoľahlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klinické skúšania prevencie trombózie u pacientov s umelými náhradami srdcových chlopní

Štúdia fázy II skúmala dabigatran-etexilát a warfarín u celkovo 252 pacientov po nedávnej kardiochirurgickej výmene chlopní mechanickými náhradami (t.j. počas ich aktuálneho pobytu v nemocnici) a u pacientov, ktorí dostali mechanickú náhradu srdcovej chlopne viac ako pred tromi mesiacmi. Bolo zistených viac trombembolických príhod (prevažne cievna mozgová príhoda a symptomatická/asymptomatická trombóza umelej srdcovej chlopne) a viac krvácaných príhod s dabigatran-etexilátom než s warfarínom. U pacientov krátko 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 chlopnových náhrad (pozri časť 4.3).

Pediatická 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 Dabigatran etexilátom Glenmark vo všetkých podskupinách pediatickej populácie v indikácii prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s NVAF (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatických pacientov

Štúdia DIVERSITY sa vykonala na preukázanie účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu v porovnaní so štandardnou starostlivosťou (*Standard Of Care, SOC*) pri liečbe VTE u pediatických pacientov od narodenia do veku menej ako 18 rokov. Štúdia bola navrhnutá ako otvorená, randomizovaná štúdia neinferiority 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 SOC 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 zložený z pacientov s kompletným rozpustením trombu, bez rekurentného VTE a bez mortality súvisiacej s VTE. Kritériá nezariadenia do štúdie zahŕňali aktívnu meningitídu, encefalitídu a intrakraniálny absces. Randomizovaných bolo celkom 267 pacientov. Z týchto pacientov bolo 176 pacientov liečených dabigatran-etexilátom a 90 pacientov SOC (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 SOC. Zodpovedajúci rozdiel v tejto miere výskytu preukázal neinferioritu dabigatran-etexilátu k SOC. Konzistentné výsledky sa vo všeobecnosti pozorovali vo všetkých podskupinách: nevyskytli sa významné rozdiely v účinkoch liečby pre podskupiny rozdelené podľa veku, pohlavia, regiónu a prítomnosti určitých rizikových faktorov. Pre 3 rôzne vekové vrstvy boli podiely pacientov, ktorí splnili primárny koncový ukazovateľ v skupinách s dabigatran-etexilátom a SOC, 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.

Klasifikované veľké krvácania sa hlásili u 4 pacientov (2,3 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a u 2 pacientov (2,2 %) v skupine so SOC. 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 SOC malo akúkoľvek klasifikovanú krvácanú príhodu, pričom väčšina z nich bola kategorizovaná ako malé krvácanie. Kombinovaný koncový ukazovateľ klasifikovanej príhody veľkého

krvácacia (*Major Bleeding Event*, MBE) alebo klinicky relevantného, nie veľkého (*Clinically Relevant Non-Major*, CRNM) krvácacia (pri liečbe) sa hlásil u 6 pacientov (3,4 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a u 3 pacientov (3,3 %) v skupine so SOC.

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 krvácacia a mortalitu (celkovú a súvisiacu s trombotickou alebo trombembolickou príhodou) v 6. a 12. mesiaci. Výsledky boli hodnotené nezávislou, zaslepenou hodnotiacou komisiou.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpcia

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

Jedlo 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 hydroxypropylmetylcelulózoového (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. Pacientom sa má preto odporučiť, aby neotvárali kapsuly a užívali pelety samotné (napr. nasypané do jedla alebo nápojov) (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Pozorovala sa nízka väzba (34 – 35 %) dabigatranu na ľudské plazmatické bielkoviny, nezávislá od koncentrácie. Distribučný objem dabigatranu 60 – 70 l presiahol objem celkovej telesnej vody, čo poukazuje na stredne významnú 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 %). Vylučovanie stolicou zodpovedalo 6 % podanej dávky. Eliminácia celkovej rádioaktivity bola 168 hodín po podaní dávky v rozsahu 88 – 94 % podanej dávky. Dabigatran podlieha konjugácii, čím vznikajú farmakologicky aktívne acylglukuronidy. Existujú štyri polohové izoméry, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglukuronid, z ktorých každý predstavuje menej ako 10 % celkového dabigatranu v plazme. Stopy iných metabolitov boli detegovateľné len vysoko senzitívnymi analytickými metódami. Dabigatran sa vylučuje primárne v nezmenenej podobe močom rýchlosťou približne 100 ml/min, čo zodpovedá rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

Eliminácia

Plazmatické koncentrácie dabigatranu preukázali biexponenciálny pokles s priemerným terminálnym polčasom 11 hodín u zdravých starších jedincov. Po opakovanom podávaní sa pozoroval terminálny polčas asi 12 – 14 hodín. Polčas bol nezávislý od dávky. Pri poruche funkcie obličiek sa polčas predĺžil, ako je uvedené v tabuľke 25.

Osobitné populácie

Obličková nedostatočnosť

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

Na malom počte dospelých dobrovoľníkov so závažnou obličkovou nedostatočnosťou (CrCl medzi 10 – 30 ml/min) bola expozícia (AUC) dabigatranu približne 6-krát vyššia a polčas približne 2-krát dlhší než tie, ktoré sa pozorovali v populácii 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 až do hodnoty rýchlosti prietoku krvi 300 ml/min. Antikoagulačná aktivita dabigatranu sa znižovala s poklesom plazmatických koncentrácií a procedúra neovplyvnila PK/PD vzťah.

Medián CrCl v RE-LY bol 68,4 ml/min. Takmer polovica (45,8 %) pacientov v štúdií 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 štúdií RE-COVER bol 100,4 ml/min. 21,7 % pacientov malo miernu poruchu funkcie obličiek (CrCl > 50 – < 80 ml/min) a 4,5 % pacientov malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (CrCl medzi 30 a 50 ml/min). Pacienti s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek mali v rovnovážnom stave priemerne 1,8-násobne a 3,6-násobne vyššie plazmatické koncentrácie dabigatranu pred podaním dávky, v uvedenom poradí, v porovnaní s pacientmi s CrCl > 80 ml/min, v uvedenom poradí. Podobné hodnoty CrCl boli zistené v RE-COVER II.

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

Starší pacienti

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

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

Porucha funkcie pečene

Nepozorovala sa žiadna zmena expozície dabigatranu u 12 dospelých jedincov so stredne závažnou pečeneovou nedostatočnosťou (Childovo- Pughovo skóre 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 telesnou hmotnosťou 50 – 100 kg. Väčšina (80,8 %) jedincov bola v hmotnostnej kategórii ≥ 50 kg a < 100 kg bez jasného detegovaného rozdielu (pozri časti 4.2 a 4.4). Dostupné sú obmedzené klinické údaje u dospelých pacientov s telesnou hmotnosťou < 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 týkajúce sa farmakokinetiky a farmakodynamiky dabigatranu.

Pediatrická populácia

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

Farmakokinetické interakcie

In vitro štúdie interakcií nepreukázali žiadnu inhibíciu alebo indukciu hlavných izoenzýmov cytochrómu

P450. Potvrdilo sa to v *in vivo* štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi, u ktorých sa nepreukázala žiadna interakcia medzi touto liečbou a nasledovnými liečivami: atorvastatín (CYP3A4), digoxín (interakcia s transportérom P-gp) a diklofenak (CYP2C9).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Vplyv na ženskú fertilitu sa pozoroval vo forme redukcie implantácií a vzostupu preimplantačných strát pri dávke 70 mg/kg (5-násobok plazmatickej hladiny expozície u pacientov). Pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky (5 až 10-násobok plazmatickej hladiny expozície u pacientov), sa pozoroval na potkanoch a králikoch pokles hmotnosti plodu a menšia životaschopnosť spolu so vzostupom zmien na plodoch. V pre- a postnatálnej 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, pretrváva v životnom prostredí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

- celulóza, mikrokryštalická (E 460)
- kroskarmelóza, sodná soľ (E 468)
- krospovidón (E 1202)
- kyselina vínna, pelety (E 334)
- hydroxypropylcelulóza (E 463)
- manitol (E 421)
- stearát horečnatý (E 470b)
- mastenec (E 553b)

Obal kapsuly

- červený oxid železitý (E 172)
- oxid titaničitý (E 171)
- hypromelóza (E 464)

Potlačový atrament čierny

- šelak (E 904)
- propylénglykol (E 1520)
- amoniak, koncentrovaný roztok (E 527)
- čierny oxid železitý (E 172)

- hydroxid draselný (E 525)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blister: 2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľky obsahujúce 10, 30, 60, 100 alebo 180 tvrdých kapsúl, multibalenie obsahujúce 3 balenia po 60 tvrdých kapsúl (180 tvrdých kapsúl) a multibalenie obsahujúce 2 balenia po 50 tvrdých kapsúl (100 tvrdých kapsúl) v perforovaných hliníkových blistroch s vysušadlom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0025/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. februára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2024