

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dabigatran etexilate Sandoz 75 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 86,48 mg dabigatran-etexilátu (ako mezlát), čo zodpovedá 75 mg dabigatran-etexilátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biele až takmer biele tvrdé kapsuly veľkosti 2 (približne 18,0 mm) plnené takmer bielymi až svetložltými peletami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Vhodné formy dávkovania podľa veku, pozri časť 4.2.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Na liečbu detí vo veku menej ako 12 rokov, hneď, ako je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo, existujú iné liekové formy vhodné pre ich vek.

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

Primárna prevencia VTE pri ortopedickom chirurgickom výkone

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

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

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

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

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

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby dabigatran-etexilátom

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

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

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

Vynechaná dávka

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

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

Vysadenie dabigatran-etexilátu

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

Prechod z liečby:

Dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

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

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu dabigatran-etexilátom:

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

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

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

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

Starší pacienti

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

Telesná hmotnosť

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

Pohlavie

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

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

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov

Pri liečbe VTE u pediatrických pacientov sa má liečba začať po minimálne 5 dňoch liečby parenterálnym antikoagulanciom. Pri prevencii rekurentných VTE má liečba 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 2. Dávka sa má v priebehu liečby upravovať podľa telesnej hmotnosti a veku.

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

Tabuľka 2: Jednotlivá dávka a celková denná dávka dabigatran-etexilátu v miligramoch (mg) podľa pacientovej telesnej hmotnosti 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/1,73 m² je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

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

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

Dĺžka používania

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

Vynechaná dávka

Zabudnutá dávka dabigatran-etexilátu sa môže stále užiť do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou. 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 ukončiť bez lekárskeho odporúčenia. Pacientov alebo ich opatrovateľov je potrebné 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:

Dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

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

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu dabigatran-etexilátom:

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

Dabigatran-etexilátom na antagonisty vitamínu K (VKA):

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

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

VKA na dabigatran-etexilát:

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

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie.

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

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

Pre pediatrických pacientov mladších ako 8 rokov alebo starších pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním alebo nevedia, ako prehĺtať, sú na trhu dostupné iné liekové formy vhodné pre daný vek, ako napríklad Dabigatran-etexilát ako obalený granulát, ktorý môžu používať deti mladšie ako 12 rokov, hneď ako je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo.

-

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 signifikantné krvácanie.
- Lézie alebo stavy, ak sa považujú za významný rizikový faktor veľkého („major“) krvácania. Toto môže zahŕňať súčasné alebo nedávne gastrointestinálne vrede, prítomnosť zhubných

nádorov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo miechy, nedávny chirurgický výkon na mozgu, mieche alebo očiach, nedávna intrakraniálna hemorágia, známe pažerákové varixy alebo pri podozrení na nich, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

- Súbežná liečba akýmkoľvek inými antikoagulanciami napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux 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 katétrovej 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, itraconazolom, dronedarónom a fixnou kombináciou glekapreviru/pibrentasviru (pozri časť 4.5).
- Pacienti s umelými náhradami srdcových chlopní vyžadujúci antikoagulačnú liečbu (pozri časť 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko hemorágie

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

V prípadoch život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania u dospelých pacientov, keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku dabigatranu, je k dispozícii špecifické antidotum idarucizumab.

Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou. Pre dospelých pacientov sú ďalšími možnosťami podanie čerstvej plnej krvi alebo čerstvej zmrazenej plazmy, koncentráta koagulačného faktora (aktivovaného alebo neaktivovaného), koncentrátov rekombinantného faktora VIIa alebo trombocytov (pozri tiež časť 4.9).

Použitie inhibítorov agregácie trombocytov ako sú klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (*Acetylsalicylic Acid*, ASA) alebo nesteroidné protizápalové lieky (*Non Steroidal AntiInflammatory Drugs*, NSAID), ako aj prítomnosť ezofagitídy, gastritídy alebo gastroezofágového refluxu zvyšuje riziko gastrointestinálneho krvácania.

Rizikové faktory

Tabuľka 3 sumarizuje faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania.

Tabuľka 3: Faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania

	Rizikový faktor
Farmakodynamické a kinetické faktory	Vek ≥ 75 rokov
Faktory, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny dabigatranu	<u>Závažné:</u> • Stredne závažná porucha funkcie obličiek u dospelých pacientov (30-50 ml/min CrCl) • Silné inhibítory P-gp (pozri časť 4.3 a 4.5) • Súbežná liečba miernym až stredne silným inhibítorom P-gp (napr. amiodarón, verapamil, chinidín a tikagrelor, pozri časť 4.5) <u>Menej závažné:</u> • Nízka telesná hmotnosť (< 50 kg) u dospelých pacientov
Farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5)	• ASA a iné inhibítory agregácie trombocytov, napr. klopido-grel • NSAID • SSRI alebo SNRI • Iné lieky, ktoré môžu narušiť hemostázu
Ochorenia / zákroky s osobitnými rizikami krvácania	• Vrodené alebo získané poruchy zrážavosti • Trombocytopénia alebo funkčné poruchy trombocytov • Nedávna biopsia, rozsiahla trauma • Bakteriálna endokarditída • Ezofagitída, gastritída alebo gastroezofágový 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 tiež 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 („major“) krvácania, si vyžaduje dôkladné vyhodnotenie pomeru prínosu voči rizikám. Dabigatran-etexilát sa má podávať len vtedy, ak prínos preváži 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 podávať len vtedy, ak očakávaný prínos preváži riziko krvácania.

Dôsledné klinické sledovanie

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

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

Ukončenie liečby dabigatran-etexilátom

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

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

Použitie inhibítorov protónovej pumpy

Na prevenciu gastrointestinálneho krvácania je možné zvážiť 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 4 znázorňuje hraničné hodnoty testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie u dospelých pacientov, ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania. Príslušné hraničné hodnoty pre pediatrických pacientov nie sú známe (pozri časť 5.1).

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

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

Použitie fibrinolytických liekov na liečbu akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody

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

Opatrnosť je potrebná pri dočasnom prerušení liečby z dôvodu zákrokov a vyžaduje sa kontrola antikoagulácie. U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou môže byť klírens dabigatranu dlhší (pozri časť 5.2). Toto sa má pred akýmkoľvek zákrokom zohľadniť. V takýchto prípadoch môže na zistenie toho, či je hemostáza ešte 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 špecifické antidotum dabigatranu (idarucizumab). Účinnosť a bezpečnosť idarucizumabu neboli u pediatrických pacientov stanovené. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou.

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

Subakútny chirurgický výkon/zárok

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

Elektívne chirurgické výkony

Ak je to možné, podávanie dabigatran-etexilátu sa má prerušiť aspoň 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 5 sumarizuje zásady prerušenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre dospelých pacientov.

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

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

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

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

Funkcia obličiek (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Pred elektívnym chirurgickým výkonom je potrebné ukončiť 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 hematômov 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 hematômov.

Pooperačná fáza

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

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

Pacienti s vysokým rizikom mortality po chirurgickom výkone a s vnútornými rizikovými faktormi pre trombembolické príhody

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

Chirurgický výkon pri fraktúre bedrového kĺbu

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

Porucha funkcie pečene

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

Interakcia s induktormi P-gp

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulačná (*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 trojit pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I), môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Pacienti s aktívnym nádorom (pediatrickí pacienti s VTE)

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

Pediatrická populácia

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s transportérmi

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

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

Tabuľka 7: Interakcie s transportérmi

<u>Inhibítory P-gp</u>	
<i>Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zvýšil po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu na 2,38-násobok a C_{max} 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 $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu po opakovanom podávaní 400 mg dronedarónu dvakrát denne sa zvýšili na asi 2,4-násobok a C_{max} na 2,3-násobok, a po jednorazovej dávke 400 mg na asi 2,1-násobok a 1,9-násobok, 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 skúšaný. Avšak obmedzené klinické údaje s iným P-gp substrátom (everolimus) naznačujú, že inhibícia P-gp takrolimom je slabšia ako tá, aká sa zistila pri silných P-gp inhibítormi.
<i>Pri súbežnom používaní je potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časti 4.2 a 4.4)</i>	
Verapamil	Keď sa dabigatran-etexilát (150 mg) podával súbežne s perorálnou formou verapamilu, C_{max} a AUC dabigatranu sa zvýšili, no rozsah tejto zmeny sa líši v závislosti od času podania a liekovej formy verapamilu (pozri časti 4.2 a 4.4). Najväčšie zvýšenie expozície dabigatranu sa pozorovalo pri podaní prvej dávky verapamilu s okamžitým uvoľňovaním, ktorá sa podala jednu hodinu pred užitím dabigatran-etexilátu (zvýšenie C_{max} približne na 2,8-násobok a AUC približne na 2,5-násobok). Účinok sa postupne znižoval pri podávaní verapamilu s predĺženým uvoľňovaním (zvýšenie C_{max} približne na 1,9-násobok a AUC približne na 1,7-násobok) alebo

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

napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepín alebo fenytoín	Predpokladá sa, že súbežné podanie bude mať za následok zníženie koncentrácie dabigatranu. Premedikácia skúšobným induktorom rifampicínom v dávke 600 mg raz denne počas 7 dní znížila celkové maximálne koncentrácie dabigatranu o 65,5 % a celkovú expozíciu o 67 %. Indukčný účinok sa znížil, následkom čoho sa expozícia dabigatranu priblížila k referenčnej hodnote na 7. deň po ukončení liečby rifampicínom. Po ďalších 7 dňoch sa nepozorovalo žiadne ďalšie zvýšenie biologickej dostupnosti.
<u>Inhibítory proteázy, ako je ritonavir</u>	
<i>Súbežné používanie sa neodporúča</i>	
napr. ritonavir a jeho kombinácie s inými proteázovými inhibítormi	Inhibítory proteázy ovplyvňujú P-gp (buď ako inhibítor alebo ako induktor). Neskúmali sa, a preto sa neodporúča liečba týmito liekmi súbežne s dabigatran-etexilátom.
<u>Substráty P-gp</u>	
Digoxín	V štúdii 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 sulfinpyrazón (pozri časť 4.4).

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

Tabuľka 8: Interakcie s antikoagulanciami a antiagregačnými liekmi

NSAID	NSAID podávané na krátkodobú analgéziu neukázali súvislosť so zvýšeným rizikom krvácania, ak sa podávali v kombinácii s dabigatran-etexilátom. Pri chronickom používaní v klinickom skúšaní fázy III porovnávajúcom dabigatran s warfarínom pri prevencii cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení (RE-LY) NSAID 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 9: Ďalšie interakcie**

<u>Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovali riziko krvácania vo všetkých liečebných skupinách klinického skúšania fázy III porovnávajúcom dabigatran s warfarínom na prevenciu cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení (RE-LY).
<u>Látky ovplyvňujúce žalúdočné pH</u>	
Pantoprazol	Pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu s pantoprazolom sa pozoroval pokles AUC dabigatranu približne o 30 %. Pantoprazol a iné inhibítory protónovej pumpy (PPI) sa podávali s dabigatranom 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 vyhnúť gravidite počas liečby Dabigatranom etexilate Sandoz.

Gravidita

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

Dabigatran etexilate Sandoz sa má používať 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 Sandoz ukončené.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje u ľudí.

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

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

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

Hoci v klinických skúšaniach bola frekvencia zriedkavá, môže sa vyskytnúť veľké („major“) alebo

závažné krvácanie, ktoré bez ohľadu na miesto výskytu môže viesť k oslabeniu, ohrozeniu života alebo dokonca k smrteľným prípadom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 10 sa uvádzajú nežiaduce reakcie zatriedené podľa triedy orgánových systémov (*System Organ Class*, 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 10: Nežiaduce reakcie

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

Hyperbilirubinémia	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Kožné krvácanie	Menej časté
Alopécia	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Hemartroza	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	
Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematúrie	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Krvácanie v mieste vpichu	Zriedkavé
Krvácanie v mieste zavedenia katétra	Zriedkavé
Krvavý výtok	Zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Traumatické krvácanie	Menej časté
Hematóm po výkone	Menej časté
Krvácanie po výkone	Menej časté
Výtok po výkone	Menej časté
Sekrécia z rany	Menej časté
Krvácanie z miesta rezu	Zriedkavé
Pooperačná anémia	Zriedkavé
Chirurgické a liečebné postupy	
Drenáž rany	Zriedkavé
Drenáž po výkone	Zriedkavé

Popis vybraných nežiaducich reakciíKrvácavé reakcie

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

Pre dabigatran-etexilát boli hlásené známe krvácavé komplikácie, ako je kompartment syndróm 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 špecifická reverzná látka dabigatranu, idarucizumab (pozri časť 4.9).

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

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

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

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 skúšaniach fázy III (DIVERSITY a 1160.108). Dabigatran-etexilátom sa liečilo celkom 328 pediatrických pacientov. Pacienti dostávali dávky upravené podľa veku a telesnej hmotnosti vo vhodnej liekovej forme dabigatran-etexilátu pre ich vek.

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 12 sa uvádzajú nežiaduce reakcie identifikované zo štúdií liečby VTE a prevencie rekurentných VTE u pediatrických pacientov. Sú zatriedené podľa triedy orgánových systémov (*System Organ Class*, 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 12: Nežiaduce reakcie

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

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

Krvácavé reakcie

V dvoch skúšaní fázy III v indikácii liečby VTE a prevencie rekurentných VTE u pediatrických pacientov malo celkom 7 pacientov (2,1 %) príhodu veľkého („major“) krvácania, 5 pacientov (1,5 %) malo príhodu klinicky významného, nie veľkého krvácania a 75 pacientov (22,9 %) malo príhodu malého krvácania. Frekvencia 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 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 krvácavých komplikácií

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

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

Môžu sa zväžiť koncentráty koagulačného faktora (aktivované alebo neaktivované) alebo rekombinantný faktor VIIa. Existuje niekoľko experimentálnych dôkazov podporujúcich úlohu týchto liekov vo zvrátení antikoagulačného účinku dabigatranu, no údaje o ich prospešnosti v klinickej praxi a aj o 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, je možné zväžiť aj podanie koncentrátov trombocytov. Každá symptomatická liečba sa má podať podľa úsudku lekára.

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Kalibrovaný kvantitatívny test pre dilučný trombínový čas (dTT) poskytuje odhad plazmatickej koncentrácie dabigatranu, ktorý možno porovnať s predpokladanými plazmatickými koncentraciami dabigatranu. Má sa zväžiť dodatočný test koagulácie ako je TT, ECT alebo aPTT, ak je výsledok plazmatickej koncentrácie dabigatranu 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 4), ktoré sa považuje za súvisiace so zvýšeným rizikom krvácania.

Primárna prevencia VTE pri ortopedickom chirurgickom výkone

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

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

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Etnický pôvod

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

Klinické skúšania prevencie VTE po veľkom chirurgickom výkone náhrady kĺbu

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

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

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

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

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

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

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

Údaje pre koncový ukazovateľ závažných VTE a mortalitu súvisiacu s VTE boli homogénne z

hľadiska primárneho koncového ukazovateľa účinnosti a sú uvedené v tabuľke 13.

Údaje pre koncový ukazovateľ celkového počtu VTE a celkovej mortality sú uvedené v tabuľke 14.

Údaje pre koncové ukazovatele klasifikovaného veľkého („major“) krvácania sú uvedené v tabuľke 15 nižšie.

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

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

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

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

Tabuľka 15: Prípady veľkého krvácania (*Major Bleeding Events*, MBE) podľa liečby v jednotlivých štúdiách RE-MODEL a RE-NOVATE

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

Klinické skúšania prevencie trombembólie u pacientov s umelými náhradami srdcových chlopní

Štúdia fázy II skúmala dabigatran-etexilát a warfarín u celkovo 252 pacientov po nedávnej kardiochirurgickej výmene chlopni mechanickými náhradami (t.j. počas ich aktuálneho pobytu v nemocnici) a u pacientov, ktorí dostali mechanickú náhradu srdcovej chlopne viac ako pred tromi mesiacmi. Bolo zistených viac trombembolických príhod (prevažne cievna mozgová príhoda a symptomatická/asymptomatická trombóza umelej srdcovej chlopne) a viac príhod krvácania s dabigatran-etexilátom než s warfarínom. U pacientov tesne po chirurgickom výkone sa prejavilo veľké krvácanie prevažne ako hemoragická perikardiálna efúzia, a to hlavne u pacientov, ktorí začali užívať dabigatran-etexilát krátko (t.j. na 3. deň) po kardiochirurgickej výmene chlopňových náhrad (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Klinické skúšania prevencie VTE po veľkom chirurgickom výkone náhrady kĺbu

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

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov

Štúdia DIVERSITY sa vykonala na preukázanie účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu v porovnaní so štandardnou starostlivosťou pri liečbe VTE u pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 18 rokov. Štúdia bola navrhnutá ako otvorená, randomizovaná štúdia pre preukázanie porovnateľnosti (non-inferiority) 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 granulat alebo perorálny roztok) (dávky upravené podľa veku a telesnej hmotnosti) alebo štandardnú starostlivosť pozostávajúcu z heparínov s nízkou molekulárnou hmotnosťou (LMWH) alebo antagonistov vitamínu K (VKA) alebo fondaparinuxu (1 pacient vo veku 12 rokov). Primárnym koncovým ukazovateľom bol kombinovaný koncový ukazovateľ zložený z pacientov s kompletným rozpustením trombu, bez rekurencie VTE a bez mortality súvisiacej s VTE. Kritériá nezariadenia do štúdie zahŕňali aktívnu meningitídu, encefalitídu a intrakraniálny absces.

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

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

Klasifikované veľké krvácania sa hlásili u 4 pacientov (2,3 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a u 2 pacientov (2,2 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou. V čase do výskytu prvej príhody veľkého krvácania nebol žiadny štatisticky významný rozdiel. 38 pacientov (21,6 %) v skupine s dabigatran-etexilátom a 22 pacientov (24,4 %) v skupine so štandardnou starostlivosťou malo akúkoľvek klasifikovanú príhodu krvácania, pričom väčšina z nich bola kategorizovaná ako malé krvácanie. Kombinovaný koncový ukazovateľ klasifikovanej príhody veľkého krvácania (*Major*

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

Na vyhodnotenie bezpečnosti dabigatran-etexilátu pri prevencii rekurentných 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, príhody veľkého („*major*“) a malého krvácania a mortalitu (celkovú a súvisiacu s trombotickou alebo trombembolickou príhodou) v 6. a 12. mesiaci. Výsledky príhod 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 rekurenciu VTE do 12 mesiacov po začatí liečby. Potvrdené klasifikované príhody krvácania počas obdobia liečby sa hlásili u 48 pacientov (22,5 %) do prvých 12 mesiacov. Väčšina príhod krvácania boli malé krvácania. U 3 pacientov (1,4 %) sa potvrdená klasifikovaná príhoda veľkého krvácania 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, gastrointestinálna (GI) paréza a vplyv chirurgického výkonu nezávisle od perorálnej liekovej formy. Ďalšia štúdia preukázala, že pomalá a oneskorená absorpcia je obvykle prítomná len v deň chirurgického výkonu. V nasledujúcich dňoch je absorpcia dabigatranu rýchla s maximálnymi plazmatickými koncentraciami dosiahnutými 2 hodiny po podaní lieku.

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

$C_{\max}$ a AUC boli úmerné dávke.

Perorálna biologická dostupnosť sa môže zvýšiť o 75 % po podaní jednej dávky a 37 % v rovnovážnom stave v porovnaní s referenčnou liekovou formou kapsuly, keď sa pelety užijú bez hydroxypropylmetylcelulózového (HPMC) obalu kapsuly. Preto sa v klinickej praxi vždy musí dbať na

zachovanie celistvosti HPMC kapsuly, aby sa predišlo neúmyselne zvýšenej biologickej dostupnosti dabigatran-etexilátu (pozri časť 4.2).

Distribúcia

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 %). Fekálne vylučovanie zodpovedalo 6 % podanej dávky. Eliminácia celkovej rádioaktivity bola 168 hodín po podaní dávky v rozsahu 88-94 % podanej dávky.

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

Eliminácia

Plazmatické koncentrácie dabigatranu preukázali biexponenciálny pokles s priemerným terminálnym polčasom 11 hodín u zdravých starších osôb. 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 16.

Osobitné populácie

Obličková nedostatočnosť

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

U malého počtu 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 16: Polčas celkového dabigatranu u zdravých osôb a osôb s poruchou funkcie obličiek

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

Dodatočne sa v prospektívnej, otvorenej, randomizovanej farmakokinetickej štúdii vyhodnocovala expozícia dabigatranu (pri minimálnej a maximálnej koncentrácii) u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (*Non –Valvular Atrial Fibrillation*, 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 (gVK 76,9

%), meraný tesne pred podaním ďalšej dávky, a geometrický priemer maximálnej koncentrácie 202 ng/ml (gVK 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 farmakokinetický/farmakodynamický vzťah.

Starší pacienti

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

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

Porucha funkcie pečene

Nepozorovala sa žiadna zmena expozície dabigatranu u 12 dospelých osôb so stredne závažnou pečevnou nedostatočnosťou (Childovo-Pughovo skóre B) v porovnaní s 12 kontrolnými osobami (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 %) osôb 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

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

Etnický pôvod

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

Pediatrická populácia

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

Farmakokinetické interakcie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Účinky, ktoré sa pozorovali v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní, boli spôsobené

vystupňovaným farmakodynamickým účinkom dabigatranu.

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

kyselina vínna
arabská guma
hypromelóza 2910
dimetikón 350
mastenec
hydroxypropylcelulóza

Obal kapsuly

karagénan
chlorid draselný
oxid titaničitý (E 171)
hypromelóza 2910

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Perforované hliníkové/OPA-ALU-PVC blistre s jednotlivými dávkami po 10 x 1 tvrdá kapsula. Každá škatuľka obsahuje 10, 30 alebo 60 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri vyberaní kapsúl Dabigatranu etexilate Sandoz z blistra je potrebné dodržiavať nasledovné pokyny:

- Z celého blistra sa má pozdĺž perforovanej čiary oddeliť jeden jednotlivý blister.
- Krycia fólia sa má odlúpnuť a kapsula sa môže vybrať.
- Tvrdé kapsuly sa nemajú pretláčať cez fóliu blistra.
- Fólia sa má z blistra oddeliť až vtedy, keď je potrebné použiť tvrdú kapsulu.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Lubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0094/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. apríl 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026