

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Dabigatran etexilate Polpharma 110 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 126,83 mg dabigatran-etexilátu (ako mezylát), čo zodpovedá 110 mg dabigatran-etexilátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Modré tvrdé kapsuly veľkosti 1 (približne 19,4 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.

Prevencia 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 je prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA), vek  $\geq 75$  rokov, srdcové zlyhávanie (NYHA trieda  $\geq$  II), diabetes mellitus, hypertenzia.

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

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 18 rokov.

Vhodné formy dávkovania podľa veku, pozri časť 4.2.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

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

Na liečbu detí mladších ako 8 rokov 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**

|                                                                                                 | <b>Začatie liečby v deň chirurgického výkonu 1-4 hodiny po ukončení chirurgického výkonu</b> | <b>Udržiavacia dávka so začiatkom prvý deň po chirurgickom výkone</b>      | <b>Dĺžka podávania udržiavacej dávky</b>                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Pacienti po elektívnej chirurgickej náhrade kolena                                              | jedna kapsula 110 mg dabigatran-etexilátu                                                    | 220 mg dabigatran-etexilátu jedenkrát denne užívaných ako 2 kapsuly 110 mg | 10 dní                                                                   |
| Pacienti po elektívnej chirurgickej náhrade bedrového kĺbu                                      |                                                                                              |                                                                            | 28-35 dní                                                                |
| <b><i>Odporúčané zníženie dávky</i></b>                                                         |                                                                                              |                                                                            |                                                                          |
| 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 ošetrovujúcim 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.

**Prevenencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, SPAF)**  
**Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE)**

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

**Tabuľka 2: Dávky odporúčané pri SPAF, DVT a PE**

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

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

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

**Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby dabigatran-etexilátom**

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

- Na vylúčenie pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (t.j. CrCl  $< 30$  ml/min) sa má pred začiatkom liečby dabigatran-etexilátom vyhodnotiť funkcia obličiek pomocou výpočtu klírensu kreatinínu (CrCl) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).
- Funkcia obličiek sa má vyhodnotiť aj pri podozrení 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 3.

**Tabuľka 3: Dĺžka používania pri SPAF a DVT/PE**

| Indikácia | Dĺžka používania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPAF      | Liečba má pokračovať dlhodobo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| DVT/PE    | Dĺžka liečby sa má po dôkladnom zhodnotení prínosu liečby voči riziku krvácania posúdiť individuálne (pozri časť 4.4).<br>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 ukončiť bez lekárskeho odporúčenia. Pacientov je potrebné poučiť, aby sa v prípade výskytu gastrointestinálnych príznakov ako je dyspepsia, skontovali 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):  
Začiatok podávania VKA sa má upraviť na základe CrCl nasledovne:

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

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

VKA na dabigatran-etexilát:

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

### Kardioverzia (SPAF)

Počas kardioverzie môžu pacienti ostať liečení dabigatran-etexilátom.

#### Katétrová ablácia pri fibrilácii predsieni (SPAF)

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

#### Perkutánná koronárna intervencia (PKI) so stentovaním (SPAF)

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

#### Osobitné populácie

##### *Starší pacienti*

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

##### *Pacienti s rizikom krvácania*

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

U osôb s gastritídou, ezofagitídou alebo gastroezofágovým refluxom je možné z dôvodu zvýšeného rizika veľkého („major“) gastrointestinálneho krvácania zvážiť zníženie dávky (pozri tabuľku 2 vyššie a časť 4.4).

##### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

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

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

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

##### *Telesná hmotnosť*

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

odporúča dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

#### *Pohlavie*

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

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

#### **Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov**

Pri liečbe VTE u pediatrických pacientov sa má liečba začať po minimálne 5 dňoch liečby parenterálnym antikoagulanciom. Pri prevencii rekurentných VTE má liečba 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. Dávkový interval má byť podľa možnosti čo najbližšie k 12 hodinám.

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

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

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

| Kombinácie telesnej hmotnosti/veku |              | Jednotlivá dávka<br>v mg | Celková denná dávka<br>v mg |
|------------------------------------|--------------|--------------------------|-----------------------------|
| Telesná hmotnosť<br>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 m<sup>2</sup> je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Pacienti s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> majú byť liečení dávkou podľa tabuľky 4.

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

#### Dĺžka používania

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

#### Vynechaná dávka

Zabudnutá dávka dabigatran-etexilátu sa môže stále užiť do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou. 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 zapiť pohárom vody, aby sa uľahčil prechod do žalúdka.

Pacienti musia byť poučení, aby neotvárali kapsulu, pretože to môže zvýšiť riziko krvácania (pozri

časti 5.2 a 6.6).

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.
- Dabigatran-etexilát ako prášok a rozpúšťadlo na perorálny roztok, ktorý sa má používať len u detí mladších ako 1 rok.

#### 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.
- Aktivne klinicky významné krvácanie.
- Lézie alebo stavy, ak sa považujú za významný rizikový faktor veľkého („major“) 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 pažerákové varixy alebo pri podozrení na nich, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneurizmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.
- Súbežná liečba akýmkoľvek inými antikoagulanciami napr. nefracionovaným 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 katéetrovej 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).

V klinických skúšaniach sa dabigatran-etexilát spájal so zvýšeným výskytom veľkých („major“)

gastrointestinálnych (GI) krvácaní. Zvýšené riziko bolo pozorované u starších pacientov ( $\geq 75$  rokov) pri dávkovacom režime 150 mg dvakrát denne. Ďalšie rizikové faktory (pozri tiež tabuľku 5) zahŕňajú súbežnú liečbu inhibítormi agregácie trombocytov, ako sú klopidoogrel a kyselina acetylsalicylová (*AcetylSalicylic Acid*, ASA) alebo nesteroidné protizápalové lieky (*Non Steroidal AntiInflammatory Drugs*, NSAID), ako aj prítomnosť ezofagitídy, gastritídy alebo gastroezofágového refluxu.

#### Rizikové faktory

Tabuľka 5 sumarizuje faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania.

**Tabuľka 5: Faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania**

|                                                        | Rizikový faktor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmakodynamické a kinetické faktory                   | Vek $\geq 75$ rokov                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Faktory, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny dabigatranu | <u>Závažné:</u><br>Stredne závažná porucha funkcie obličiek u dospelých pacientov (30-50 ml/min CrCl)<br>Silné inhibítory P-gp (pozri časť 4.3 a 4.5)<br>Súbežná liečba miernym až stredne silným inhibítorom P-gp (napr. amiodarón, verapamil, chinidín a tikagrelor, pozri časť 4.5)<br><br><u>Menej závažné:</u><br>Nízka telesná hmotnosť (< 50 kg) u dospelých pacientov |
| Farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5)           | ASA a iné inhibítory agregácie trombocytov, napr. klopidoogrel<br>NSAID<br>SSRI alebo SNRI<br>Iné lieky, ktoré môžu narušiť hemostázu                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ochorenia / zákroky s osobitnými rizikami krvácania    | Vrodené alebo získané poruchy zrážavosti<br>Trombocytopénia alebo funkčné poruchy trombocytov<br>Nedávna biopsia, rozsiahla trauma<br>Bakteriálna endokarditída<br>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 krvávacích komplikácií, pozri tiež časť 4.9.

#### Posúdenie prínosu a rizika

Prítomnosť lézií, stavov, procedúr a/alebo farmakologickej liečby (ako sú NSAID, antiagregancia, SSRI a SNRI, pozri časť 4.5), ktoré významne zvyšujú riziko veľkého („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 5 vyššie). Zvýšená opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu s verapamilom, amiodarónom, chinidínom alebo klaritromycínom (inhibítory P-gp), obzvlášť v prípade výskytu krvácania u pacientov so zníženou funkciou obličiek (pozri časť 4.5).

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

*Ukončenie liečby dabigatran-etexilátom*

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

Ak sa vyskytne závažné krvácanie, liečba sa musí prerušiť, 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 6 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 6: Hraničné hodnoty testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie u dospelých pacientov, ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania**

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

*Použitie fibrinolytických liekov na liečbu akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody*

Môže sa zväžiť 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. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o liečbe dabigatran-etexilátom v dávke 110 mg dvakrát denne u pacientov podstupujúcich katérovú abláciu pri fibrilácii predsiení (pozri časť 4.2).

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

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

### Subakútny chirurgický výkon/zárok

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

### Elektívne chirurgické výkony

Ak je to možné, podávanie dabigatran-etexilátu sa má prerušiť aspoň 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 zväžiť ukončenie podávania dabigatran-etexilátu 2-4 dni pred chirurgickým výkonom.

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

**Tabuľka 7: 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      |

|                  |           |            |                           |
|------------------|-----------|------------|---------------------------|
| $\geq 30 - < 50$ | $\sim 18$ | 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 8.

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

| Funkcia obličiek<br>(eGFR v ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | 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 hematémov sa môže zvýšiť v prípadoch traumatických alebo opakovaných punkcií a predĺženým používaním epidurálnych katétrov. Po odstránení katétra má pred podaním prvej dávky dabigatran-etexilátu uplynúť interval minimálne 2 hodín. Títo pacienti si vyžadujú častejšie sledovanie neurologických prejavov a príznakov spinálnych alebo epidurálnych hematémov.

#### Pooperačná fáza

Po invazívnom zákroku alebo chirurgickom výkone sa má liečba dabigatran-etexilátom obnoviť/začať čo najskôr za predpokladu, že 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 5) 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 tromboembolické 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 antikoagulancia (*Direct acting Oral AntiCoagulants*, DOAC) ako je dabigatran-etexilát sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojitou pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I), môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

### Infarkt myokardu (IM)

Vo fáze III štúdie RE-LY (SPAF, pozri časť 5.1) bola celková miera výskytu IM 0,82, 0,81 a 0,64 % / rok pre dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denne, dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denne a warfarín, v uvedenom poradí, zvýšenie relatívneho rizika pre dabigatran bolo 29 % a 27 % v porovnaní s warfarínom. Bez ohľadu na liečbu sa v nasledovných podskupinách s podobným relatívnym rizikom pozorovalo najvyššie absolútne riziko IM: pacienti s predchádzajúcim IM, pacienti  $\geq 65$  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 klopidoogrel alebo samotný klopidoogrel.

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

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

### Pacienti s aktívnym nádorom (DVT/PE, pediatrickí pacienti s VTE)

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

### Pediatrická populácia

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Interakcie s transportérmi

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

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

**Tabuľka 9: Interakcie s transportérmi**

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Inhibitory 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 itraconazole a cyklosporíne. Dabigatran-etexilát v kombinácii s takrolimom nebol klinicky skúšaný. Avšak obmedzené klinické údaje s iným P-gp substrátom (everolimus) naznačujú, že inhibícia P-gp takrolimom je slabšia ako tá, aká sa zistila pri silných P-gp inhibítoroch.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Pri súbežnom používaní je potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časti 4.2 a 4.4)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Verapamil                                                                           | <p>Keď sa dabigatran-etexilát (150 mg) podával súbežne s perorálnou formou verapamilu, <math>C_{max}</math> a <math>AUC</math> 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 <math>C_{max}</math> približne na 2,8-násobok a <math>AUC</math> približne na 2,5-násobok). Účinok sa postupne znižoval pri podávaní verapamilu s predĺženým uvoľňovaním (zvýšenie <math>C_{max}</math> približne na 1,9-násobok a <math>AUC</math> približne na 1,7-násobok) alebo pri opakovanom podávaní verapamilu (<math>C_{max}</math> zvýšená približne na 1,6-násobok a <math>AUC</math> približne na 1,5-násobok).</p> <p>Pri podaní verapamilu 2 hodiny po podaní dabigatran-etexilátu sa nepozorovali žiadne významné interakcie (zvýšenie <math>C_{max}</math> približne na 1,1-násobok a <math>AUC</math> 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 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                                                                                        | <p>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 <math>C_{max}</math> na 1,95-násobok. Po opakovaných dávkach tikagreloru 90 mg dvakrát denne sa zvýšila expozícia dabigatranu na 1,56-násobok pre <math>C_{max}</math> a na 1,46-násobok pre AUC.</p> <p>Súbežné podávanie nárazovej dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážnom stave) zvýšilo <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu na 1,49-násobok a <math>C_{max,ss}</math> 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 <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu sa znížilo na 1,27-násobok a <math>C_{max,ss}</math> na 1,23-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu. Začatie liečby užitím nárazovej dávky tikagreloru sa odporúča takto časovo oddeliť.</p> <p>Súbežné podávanie 90 mg tikagreloru dvakrát denne (udržiavacia dávka) so 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravenú <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu na 1,26-násobok a <math>C_{max,ss}</math> na 1,29-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatran-etexilátu.</p> |
| Posakonazol                                                                                       | Posakonazol takisto do určitej miery inhibuje P-gp, ale nebol klinicky skúmaný. Pri súbežnom podávaní dabigatran-etexilátu a posakonazolu je potrebná zvýšená opatrnosť.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Induktory P-gp</u>                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Súbežnému používaniu sa má vyhnúť</i>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepín alebo fenytoín | <p>Predpokladá sa, že súbežné podanie bude mať za následok zníženie koncentrácie dabigatranu.</p> <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                    |                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u><i>Inhibítory proteázy, ako je ritonavir</i></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><i>Substráty P-gp</i></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 sulfinpyrazón (pozri časť 4.4).

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

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

**Tabuľka 10: Interakcie s antikoagulanciami a antiagregačnými liekmi**

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NSAID       | NSAID podávané na krátkodobú analgéziu neukázali súvislosť so zvýšeným rizikom krvácania, ak sa podávali v kombinácii s dabigatran-etexilátom. Pri chronickom používaní NSAID v štúdií RE-LY sa zvýšilo riziko krvácania o približne 50 % pri dabigatran-etexiláte aj warfaríne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Klopidogrel | U mladých, zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia neviedlo súbežné podávanie dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k ďalšiemu predĺženiu časov kapilárneho krvácania v porovnaní s monoterapiou klopidogrelom. Okrem toho $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulácia meraná ako účinok dabigatranu alebo inhibícia agregácie trombocytov meraná ako účinok klopidogrelu zostali pri porovnaní s kombinovanou liečbou príslušnými monoterapiami v podstate nezmenené. 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 11: 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 štúdie 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 Polpharma.

Gravidita

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

Dabigatran etexilate Polpharma 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 Polpharma ukončené.

### Fertilita

Nie sú dostupné údaje u ľudí.

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

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn profilu bezpečnosti

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

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

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

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

Hoci v klinických skúšaniach bola frekvencia nízka, 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 12 sa uvádzajú nežiaduce reakcie identifikované zo štúdií a údajov získaných po uvedení lieku na trh v indikáciách primárnej prevencie VTE po chirurgickej náhrade bedrového kĺbu alebo kolena, prevencie trombembolickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení, liečby DVT/PE a prevencie DVT/PE. Sú 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  $< 1/1\,000$ ).

000), veľmi zriedkavé (&lt; 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 12: Nežiaduce reakcie**

| Trieda orgánových systémov /<br>Preferovaný termín     | Frekvencia                                                                                |                                                                                                                     |                                                  |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                        | Primárna<br>prevencia VTE po<br>chirurgickej<br>náhrade<br>bedrového kĺbu<br>alebo kolena | Prevencia cievnej<br>mozgovej<br>príhody a<br>systémovej<br>embolizácie<br>u pacientov s<br>fibriláciou<br>predsení | Liečba<br>DVT/PE<br>a<br>prevenci<br>a<br>DVT/PE |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>             |                                                                                           |                                                                                                                     |                                                  |
| Anémia                                                 | Menej časté                                                                               | Časté                                                                                                               | Menej časté                                      |
| Pokles hemoglobínu                                     | Časté                                                                                     | Menej časté                                                                                                         | Neznáme                                          |
| Trombocytopénia                                        | Zriedkavé                                                                                 | Menej časté                                                                                                         | Zriedkavé                                        |
| Pokles hematokritu                                     | Menej časté                                                                               | Zriedkavé                                                                                                           | Neznáme                                          |
| Neutropénia                                            | Neznáme                                                                                   | Neznáme                                                                                                             | Neznáme                                          |
| Agranulocytóza                                         | Neznáme                                                                                   | Neznáme                                                                                                             | Neznáme                                          |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                      |                                                                                           |                                                                                                                     |                                                  |
| Precitlivosť na liečivo                                | Menej časté                                                                               | Menej časté                                                                                                         | Menej časté                                      |
| Vyrážka                                                | Zriedkavé                                                                                 | Menej časté                                                                                                         | Menej časté                                      |
| Svrbenie                                               | Zriedkavé                                                                                 | Menej časté                                                                                                         | Menej časté                                      |
| Anafylaktická reakcia                                  | Zriedkavé                                                                                 | Zriedkavé                                                                                                           | Zriedkavé                                        |
| Angioedém                                              | Zriedkavé                                                                                 | Zriedkavé                                                                                                           | Zriedkavé                                        |
| Žihľavka                                               | Zriedkavé                                                                                 | Zriedkavé                                                                                                           | Zriedkavé                                        |
| Bronchospazmus                                         | Neznáme                                                                                   | Neznáme                                                                                                             | Neznáme                                          |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                       |                                                                                           |                                                                                                                     |                                                  |
| Intrakraniálne krvácanie                               | Zriedkavé                                                                                 | Menej časté                                                                                                         | Zriedkavé                                        |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    |                                                                                           |                                                                                                                     |                                                  |
| Hematóm                                                | Menej časté                                                                               | Menej časté                                                                                                         | Menej časté                                      |
| Krvácanie                                              | Zriedkavé                                                                                 | Menej časté                                                                                                         | Menej časté                                      |
| Krvácanie z rany                                       | Menej časté                                                                               | -                                                                                                                   |                                                  |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> |                                                                                           |                                                                                                                     |                                                  |
| Epistaxa                                               | Menej časté                                                                               | Časté                                                                                                               | Časté                                            |
| Hemoptýza                                              | Zriedkavé                                                                                 | Menej časté                                                                                                         | Menej časté                                      |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             |                                                                                           |                                                                                                                     |                                                  |

|                                                                   |             |             |             |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Gastrointestinálne krvácanie                                      | Menej časté | Časté       | Časté       |
| Bolesť brucha                                                     | Zriedkavé   | Časté       | Menej časté |
| Hnačka                                                            | Menej časté | Časté       | Menej časté |
| Dyspepsia                                                         | Zriedkavé   | Časté       | Časté       |
| Nauzea                                                            | Menej časté | Časté       | Menej časté |
| Rektálne krvácanie                                                | Menej časté | Menej časté | Časté       |
| Hemoroidálne krvácanie                                            | Menej časté | Menej časté | Menej časté |
| Gastrointestinálny vred vrátane ezofágového vredu                 | Zriedkavé   | Menej časté | Menej časté |
| Gastroezofagitída                                                 | Zriedkavé   | Menej časté | Menej časté |
| Gastroezofágová refluxová choroba                                 | Zriedkavé   | Menej časté | Menej časté |
| Vracanie                                                          | Menej časté | Menej časté | Menej časté |
| Dysfágia                                                          | Zriedkavé   | Menej časté | Zriedkavé   |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                            |             |             |             |
| Abnormálna funkcia pečene/Abnormálne pečenné funkčné testy        | Časté       | Menej časté | Menej časté |
| Zvýšená hladina alanínaminotransferázy                            | Menej časté | Menej časté | Menej časté |
| Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy                          | Menej časté | Menej časté | Menej časté |
| Zvýšená hladina pečenných enzýmov                                 | Menej časté | Zriedkavé   | Menej časté |
| Hyperbilirubinémia                                                | Menej časté | Zriedkavé   | Neznáme     |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          |             |             |             |
| Kožné krvácanie                                                   | Menej časté | Časté       | Časté       |
| Alopécia                                                          | Neznáme     | Neznáme     | Neznáme     |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> |             |             |             |
| Hemartróza                                                        | Menej časté | Zriedkavé   | Menej časté |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          |             |             |             |
| Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematurie              | Menej časté | Časté       | Časté       |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 |             |             |             |
| Krvácanie v mieste vpichu                                         | Zriedkavé   | Zriedkavé   | Zriedkavé   |

|                                                       |             |           |             |
|-------------------------------------------------------|-------------|-----------|-------------|
| Krvácanie v mieste zavedenia katétra                  | Zriedkavé   | Zriedkavé | Zriedkavé   |
| Krvavý výtok                                          | Zriedkavé   | -         |             |
| <b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b> |             |           |             |
| Traumatické krvácanie                                 | Menej časté | Zriedkavé | Menej časté |
| Krvácanie z miesta rezu                               | Zriedkavé   | Zriedkavé | Zriedkavé   |
| Hematóm po výkone                                     | Menej časté | -         | -           |
| Krvácanie po výkone                                   | Menej časté | -         |             |
| Pooperačná anémia                                     | Zriedkavé   | -         | -           |
| Výtok po výkone                                       | Menej časté | -         | -           |
| Sekrécia z rany                                       | Menej časté | -         | -           |
| <b>Chirurgické a liečebné postupy</b>                 |             |           |             |
| 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 zväžiť možnosť krvácania. V prípade nekontrolovateľného krvácania je pre dospelých pacientov k dispozícii špecifická reverzná látka dabigatranu, idarucizumab (pozri časť 4.9).

*Primárna prevencia VTE pri ortopedickom chirurgickom výkone*

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinický prínos dabigatranu z hľadiska prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie a zníženého rizika intrakraniálneho krvácania v porovnaní s warfarínom je zachovaný naprieč 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 gastrointestinálneho krvácania, spravidla pozorovaného v priebehu prvých 3-6 mesiacov po začatí liečby dabigatran-etexilátom.

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

Tabuľka 15 ukazuje príhody krvácania v súhrnne pivotných štúdií RE-COVER a RE-COVER II sledujúcich liečbu DVT a PE. V súhrnne štúdií boli primárne koncové ukazovatele bezpečnosti, veľké krvácanie, veľké alebo klinicky významné krvácanie a akémkoľvek krvácanie, významne nižšie než pri warfaríne pri nominálnej alfa hladine 5 %.

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

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

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

Tabuľka 16 ukazuje príhody krvácania v pivotnej štúdii RE-MEDY sledujúcej prevenciu DVT a PE. Niektoré príhody krvácania (*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 16: Príhody krvácania v štúdii RE-MEDY sledujúcej prevenciu DVT a PE**

|                                                       | dabigatran-etexilát<br>150 mg dvakrát denne | warfarín     | Pomer rizika voči<br>warfarínu (95 %<br>interval<br>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 krvácanie | 80 (5,6 %)                                  | 145 (10,2 %) | 0,55 (0,41; 0,72)                                                  |
| Akékoľvek krvácanie                                   | 278 (19,4 %)                                | 373 (26,2 %) | 0,71 (0,61; 0,83)                                                  |
| Akékoľvek krvácanie do GI traktu                      | 45 (3,1 %)                                  | 32 (2,2 %)   | 1,39 (0,87; 2,20)                                                  |

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

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

**Tabuľka 17: Príhody krvácania v štúdii RE-SONATE sledujúcej prevenciu DVT a PE**

|                                                             | dabigatran-etexilát<br>150 mg dvakrát<br>denne | placebo    | Pomer rizika voči<br>placebu<br>(95 % interval<br>spoľahlivosti) |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------|
| Liečení pacienti                                            | 684                                            | 659        |                                                                  |
| Príhody veľkého krvácania                                   | 2 (0,3 %)                                      | 0          | Nespočítateľné*                                                  |
| Intrakraniálne<br>krvácanie                                 | 0                                              | 0          | Nespočítateľné*                                                  |
| Veľké krvácanie do GI traktu                                | 2 (0,3 %)                                      | 0          | Nespočítateľné*                                                  |
| Život ohrozujúce krvácanie                                  | 0                                              | 0          | Nespočítateľné*                                                  |
| Príhoda veľkého<br>krvácania/klinicky<br>významné krvácania | 36 (5,3 %)                                     | 13 (2,0 %) | 2,69 (1,43; 5,07)                                                |
| Akékoľvek krvácanie                                         | 72 (10,5 %)                                    | 40 (6,1 %) | 1,77 (1,20; 2,61)                                                |
| Akékoľvek krvácanie do GI<br>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 celkovo u 26 % pediatrických pacientov liečených dabigatran-etexilátom na VTE a na prevenciu rekurentných VTE.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 18 sa uvádzajú nežiaduce reakcie identifikované zo štúdií liečby VTE a prevencie rekurentných VTE u pediatrických pacientov. Sú 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 18: Nežiaduce reakcie**

|                                                                   | Frekvencia                                                        |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Trieda orgánových systémov / Preferovaný termín                   | liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>                        |                                                                   |
| Anémia                                                            | Časté                                                             |
| Pokles hemoglobínu                                                | Menej časté                                                       |
| Trombocytopénia                                                   | Časté                                                             |
| Pokles hematokritu                                                | Menej časté                                                       |
| Neutropénia                                                       | Menej časté                                                       |
| Agranulocytóza                                                    | Neznáme                                                           |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                                 |                                                                   |
| Precitlivosť na liečivo                                           | Menej časté                                                       |
| Vyrážka                                                           | Časté                                                             |
| Svrbenie                                                          | Menej časté                                                       |
| Anafylaktická reakcia                                             | Neznáme                                                           |
| Angioedém                                                         | Neznáme                                                           |
| Žihľavka                                                          | Časté                                                             |
| Bronchospazmus                                                    | Neznáme                                                           |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                                  |                                                                   |
| Intrakraniálne krvácanie                                          | Menej časté                                                       |
| <b>Poruchy ciev</b>                                               |                                                                   |
| Hematóm                                                           | Časté                                                             |
| Krvácanie                                                         | Neznáme                                                           |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>            |                                                                   |
| Epistaxa                                                          | Časté                                                             |
| Hemoptýza                                                         | Menej časté                                                       |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                        |                                                                   |
| Gastrointestinálne krvácanie                                      | Menej časté                                                       |
| Bolesť brucha                                                     | Menej časté                                                       |
| Hnačka                                                            | Časté                                                             |
| Dyspepsia                                                         | Časté                                                             |
| Nauzea                                                            | Časté                                                             |
| Rektálne krvácanie                                                | Menej časté                                                       |
| Hemoroidálne krvácanie                                            | Neznáme                                                           |
| Gastrointestinálny vred vrátane ezofágového vredu                 | Neznáme                                                           |
| Gastroezofagitída                                                 | Menej časté                                                       |
| Gastroezofágová refluxová choroba                                 | Časté                                                             |
| Vracanie                                                          | Časté                                                             |
| Dysfágia                                                          | Menej časté                                                       |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>                             |                                                                   |
| 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                                                       |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          |                                                                   |
| Kožné krvácanie                                                   | Menej časté                                                       |
| Alopécia                                                          | Časté                                                             |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> |                                                                   |
| Hemartróza                                                        | Neznáme                                                           |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          |                                                                   |

|                                                       |             |
|-------------------------------------------------------|-------------|
| Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematúrie  | Menej časté |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>     |             |
| Krvácanie v mieste vpichu                             | Neznáme     |
| Krvácanie v mieste zavedenia katétra                  | Neznáme     |
| <b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b> |             |
| 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 zvažiť 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 trombinový čas (TT), ECT a aPTT.

Kalibrovaný kvantitatívny test pre dilučný trombinový čas (dTT) poskytuje odhad plazmatickej koncentrácie dabigatranu, ktorý možno porovnať s predpokladanými plazmatickými koncentraciami dabigatranu. Má sa zvažiť 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 6), 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 štúdii výlučne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] 30-50 ml/min), ktorí boli liečení dabigatran-etexilátom 150 mg raz denne, boli geometrické priemerné najnižšie koncentrácie dabigatranu merané na konci dávkovacieho intervalu v priemere 47,5 ng/ml v rozsahu od 29,6-72,2 ng/ml (rozsah 25.-75. 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.

#### Prevencia 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. percentil). 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. percentil).

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

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

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

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

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

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

## Etnický pôvod

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

## Klinické skúšania prevencie VTE po veľkom chirurgickom výkone náhrady kĺbu

V 2 veľkých, randomizovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaniach stanovujúcich dávku s paralelným usporiadaním skupín dostávali pacienti, ktorí podstúpili elektívny veľký ortopedický chirurgický výkon (jedno 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 (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 19). Lepšie výsledky sa pozorovali pri dávke 220 mg, pri ktorej bol bodový odhad závažných VTE mierne lepší ako pri enoxaparíne (tabuľka 19).

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

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

V študovanej skupine pacientov v RE-MODEL a RE-NOVATE (5 539 liečených pacientov) malo 51 % sprievodnú hypertenziu, 9 % sprievodný diabetes, 9 % sprievodnú ischemickú chorobu srdca a 20 % malo venóznú insuficienciu v anamnéze. Žiadne z týchto ochorení nepreukázalo vplyv na účinky dabigatranu na prevenciu VTE alebo 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 19.

Údaje pre koncový ukazovateľ celkového počtu VTE a celkovej mortality sú uvedené v tabuľke 20.

Údaje pre koncové ukazovatele klasifikovaného veľkého („major“) krvácania sú uvedené v tabuľke 21 nižšie.

**Tabuľka 19: 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<br>220 mg jedenkrát<br>denne | dabigatran-etexilát<br>150 mg jedenkrát<br>denne | enoxaparín<br>40 mg |
|-------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------|
| RE-NOVATE (bedrový kĺb) |                                                  |                                                  |                     |
| N                       | 909                                              | 888                                              | 917                 |
| Incidencia (%)          | 28 (3,1)                                         | 38 (4,3)                                         | 36 (3,9)            |

|                                 |            |            |          |
|---------------------------------|------------|------------|----------|
| Pomer rizika oproti enoxaparínu | 0,78       | 1,09       |          |
| 95 % IS                         | 0,48; 1,27 | 0,70; 1,70 |          |
| RE-MODEL (koleno)               |            |            |          |
| N                               | 506        | 527        | 511      |
| Incidencia (%)                  | 13 (2,6)   | 20 (3,8)   | 18 (3,5) |
| Pomer rizika oproti enoxaparínu | 0,73       | 1,08       |          |
| 95 % IS                         | 0,36; 1,47 | 0,58; 2,01 |          |

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

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

**Tabuľka 21: Príhody veľkého krvácania (*Major Bleeding Events*, MBE) podľa liečby v jednotlivých štúdiách RE-MODEL a RE-NOVATE**

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

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

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

V štúdii RE-LY bolo randomizovaných celkovo 18 113 pacientov s priemerným vekom 71,5 roka a priemerným skóre CHADS<sub>2</sub> 2,1. Skupinu pacientov tvorilo 64 % mužov, 70 % belochov a 16 % Aziatov. U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom bolo priemerné percento času v

terapeutickom rozsahu (*Time in Therapeutic Range*, TTR) (INR 2-3) 64,4 % (medián TTR 67 %).

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

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

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

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

% sa týka ročnej miery výskytu príhod

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

|                                       | dabigatran-etexilát<br>110 mg dvakrát denne | dabigatran-etexilát<br>150 mg dvakrát denne | warfarín   |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|
| Randomizované osoby                   | 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<br>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<br>príhoda |                                             |                                             |            |
| Incidencia (%)                        | 14 (0,12)                                   | 12 (0,10)                                   | 45 (0,38)  |
| Pomer rizika voči warfarínu (95 % IS) | 0,31 (0,17; 0,56)                           | 0,26 (0,14; 0,49)                           |            |

|           |          |          |  |
|-----------|----------|----------|--|
| p-hodnota | < 0,0001 | < 0,0001 |  |
|-----------|----------|----------|--|

% sa týka ročnej miery výskytu príhod

**Tabuľka 24: Analýza celkovej mortality a kardiovaskulárneho prežívania počas obdobia štúdie RE-LY**

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

% sa týka ročnej miery výskytu príhod

Tabuľky 25-26 ukazujú výsledky 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 25: Pomer rizika a 95 % IS pre cievnu mozgovú príhodu/systémovú embolizáciu v podskupinách**

| Koncový ukazovateľ | dabigatran-etexilát<br>110 mg dvakrát denne voči<br>warfarínu | dabigatran-etexilát<br>150 mg dvakrát denne voči<br>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)                                             |
| $\geq 75$          | 0,88 (0,66; 1,17)                                             | 0,68 (0,50; 0,92)                                             |
| $\geq 80$          | 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)                                             |
| $\geq 80$          | 0,81 (0,51; 1,28)                                             | 0,69 (0,43; 1,12)                                             |

Pre primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, veľké („major“) 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  $\geq 75$  rokov. Súbežné použitie antiagregancií ASA alebo klopido-grelu približne dvojnásobne zvyšuje mieru výskytu MBE pre dabigatran-etexilát aj warfarín. Nezistila sa významná interakcia účinkov liečby v podskupinách s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek a CHADS<sub>2</sub> skóre.

**Tabuľka 26: Pomer rizika a 95 % IS pre veľké krvácanie v podskupinách**

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

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

Predĺženie štúdie RE-LY (RELY-ABLE) prinieslo ďalšie informácie o bezpečnosti u kohorty pacientov, ktorí pokračovali s rovnakou dávkou dabigatran-etexilátu, aká im bola pridelená v klinickom skúšaní RE-LY. Pacienti boli vhodní pre klinické skúšanie RELY-ABLE vtedy, ak v čase ich poslednej návštevy počas štúdie RE-LY neukončili natrvalo skúšanú liečbu. Zaradení pacienti v trvaní až 43 mesiacov počas následného sledovania po skončení štúdie RE-LY naďalej dostávali dvojito 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 CHADS<sub>2</sub> skóre bolo 1,9 a priemerné HAS-BLED skóre bolo 1,2. Priemerná doba sledovania počas liečby bola 18,3 mesiaca. Veľké („major“) krvácanie sa vyskytlo v 0,97 prípadoch na 100 pacientorokov. Život ohrozujúce krvácanie sa hlásilo v 0,46 prípadoch na 100 pacientorokov, intrakraniálne krvácanie v 0,17 prípadoch na 100 pacientorokov a gastrointestinálne krvácanie v 0,60 prípadoch na 100 pacientorokov. Cievná mozgová príhoda sa vyskytla v 0,65 prípadoch na 100 pacientorokov.

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

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

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

Prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia (fázy IIIb) so zaslepeným koncovým ukazovateľom (PROBE), hodnotiaca duálnu liečbu dabigatran-etexilátom (110 mg alebo 150 mg dvakrát denne) v kombinácii s klopidoogrelom alebo tikagrelorom (antagonista P2Y<sub>12</sub>) v porovnaní s tripletnou liečbou warfarínom (upraveným na INR 2,0-3,0) v kombinácii s klopidoogrelom 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 tripletné liečby warfarínom. Starší pacienti mimo územia Spojených štátov (vo veku  $\geq 80$  rokov pre všetky krajiny,  $\geq 70$  rokov v prípade Japonska) boli náhodne rozdelení 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 významného, 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 non-inferioritu 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 non-inferioritu a  $p = 0,002$  pre superioritu). V rámci deskriptívnej analýzy bol výskyt príhod veľkého krvácania podľa TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*, trombolýza pri infarkte myokardu) nižší v oboch skupinách s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom ako v skupine s tripletnou liečbou warfarínom: 14 príhod (1,4 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 110 mg v porovnaní s 37 príhodami (3,8 %) v skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,37; 95 % IS 0,20; 0,68;  $p = 0,002$ ) a 16 príhod (2,1 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 150 mg v porovnaní s 30 príhodami (3,9 %) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,51; 95 % IS 0,28; 0,93;  $p = 0,03$ ). Výskyt intrakraniálneho krvácania bol v oboch skupinách s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom nižší ako v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom: 3 príhody (0,3 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 110 mg v porovnaní s 10 príhodami (1,0 %) v skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,30; 95 % IS 0,08; 1,07;  $p = 0,06$ ) a 1 príhoda (0,1 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom 150 mg v porovnaní s 8 príhodami (1,0 %) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,12; 95 % IS 0,02; 0,98;  $p = 0,047$ ). Incidencia kombinovaného koncového ukazovateľa účinnosti zloženého z úmrtia, trombembolických príhod (infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody alebo systémovej embólie) alebo neplánovanej revaskularizácie bola v oboch skupinách s duálnou liečbou dabigatran-etexilátom porovnateľná so skupinou s tripletnou liečbou warfarínom (13,7 % vs. 13,4 %, v uvedenom poradí; pomer rizika 1,04; 95 % IS: 0,84; 1,29;  $p = 0,0047$  pre non-inferioritu). 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 P2Y<sub>12</sub> významne znížila riziko krvácania v porovnaní s tripletnou liečbou warfarínom, pričom v prípade kombinovaných trombembolických príhod bola zistená non-inferiorita.

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

Účinnosť a bezpečnosť sa skúmala v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, zdvojených štúdiách s paralelnými skupinami RE-COVER a RE-COVER II. Tieto štúdie porovnávali dabigatran-etexilát (150 mg dvakrát denne) s warfarínom (cieľové INR 2,0-3,0) u pacientov s akútnou DVT a/alebo PE. Primárnym cieľom týchto štúdií bolo určiť, či dabigatran-etexilát nie je inferiorný k

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

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

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

V klinických skúšaní sa dokázalo, že liečba dabigatran-etexilátom 150 mg dvakrát denne nebola inferiorna k liečbe warfarínom (hranica non-inferiority pre RE-COVER a RE-COVER II: 3,6 pre rozdiel rizík a 2,75 pre pomer rizika).

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

|                                                              | dabigatran-etexilát<br>150 mg dvakrát denne | warfarín    |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------|
| Liečení pacienti                                             | 2 553                                       | 2 554       |
| Rekurentné symptomatické VTE a úmrtie súvisiace s VTE        | 68 (2,7 %)                                  | 62 (2,4 %)  |
| Pomer rizika voči warfarínu<br>(95 % interval spoľahlivosti) | 1,09<br>(0,77; 1,54)                        |             |
| Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti                     |                                             |             |
| Rekurentné symptomatické VTE a celková mortalita             | 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  |
| Celková mortalita                                            | 51 (2,0 %)                                  | 52 (2,0 %)  |
| 95 % interval spoľahlivosti                                  | 1,49; 2,62                                  | 1,52; 2,66  |

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

Vykonal sa dve randomizované, dvojito zaslepené štúdie s paralelnými skupinami u pacientov predtým liečených antikoagulačnou liečbou. Do RE-MEDY, warfarínom kontrolovanej štúdie, boli zaradení už liečení pacienti počas 3 až 12 mesiacov, ktorí potrebovali ďalšiu antikoagulačnú liečbu a do RE-SONATE, placebo 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 pri 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 liečbu warfarínom bol medián času v terapeutickom rozsahu (INR 2,0-3,0) 64,9 %.

RE-MEDY potvrdila, že liečba 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denne nebola inferiorna k warfarínu (hranica non-inferiority: 2,85 pre pomer rizika a 2,8 pre rozdiel rizík).

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

|                                                              | dabigatran-etexilát<br>150 mg dvakrát denne | warfarín   |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|
| Liečení pacienti                                             | 1 430                                       | 1 426      |
| Rekurentné symptomatické VTE a úmrtie súvisiace s VTE        | 26 (1,8 %)                                  | 18 (1,3 %) |
| Pomer rizika voči warfarínu<br>(95 % interval spoľahlivosti) | 1,44<br>(0,78; 2,64)                        |            |
| hranica non-inferiority                                      | 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 non-inferiority                                      | 2,8                                         |            |
| Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti                     |                                             |            |
| Rekurentné symptomatické VTE a celková mortalita             | 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 |
| Celková mortalita                                            | 17 (1,2 %)                                  | 19 (1,3 %) |
| 95 % interval spoľahlivosti                                  | 0,69; 1,90                                  | 0,80; 2,07 |

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

Štúdia RE-SONATE potvrdila, že dabigatran-etexilát bol superiórny voči placebo v prevencii rekurentných symptomatických príhod DVT/PE vrátane nevysvetliteľných úmrtí, so znížením rizika z 5,6 % na 0,4 % (relatívne zníženie 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 účinok úvodnej liečby dabigatran-etexilátom zachovaný. Nepozoroval sa žiadny návrat ochorenia („*rebound effect*“). Na konci sledovaného obdobia boli príhody VTE u pacientov liečených dabigatran-etexilátom 6,9 % voči 10,7 % v skupine s placebom (pomer rizika 0,61 (95 % IS 0,42; 0,88),  $p = 0,0082$ ).

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

|                                                            | dabigatran-etexilát<br>150 mg dvakrát denne | placebo    |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|
| Liečení pacienti                                           | 681                                         | 662        |
| Rekurentné symptomatické VTE a súvisiace úmrtia            | 3 (0,4 %)                                   | 37 (5,6 %) |
| Pomer rizika voči placebo<br>(95 % interval spoľahlivosti) | 0,08<br>(0,02; 0,25)                        |            |
| p-hodnota pre superioritu                                  | < 0,0001                                    |            |
| Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti                   |                                             |            |
| Rekurentné symptomatické VTE a celková mortalita           | 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 |
| Celková mortalita                                          | 0 (0)                                       | 2 (0,3 %)  |
| 95 % interval spoľahlivosti                                | 0,00; 0,54                                  | 0,04; 1,09 |

Klinické skúšania prevencie trombembólie u pacientov s umelými náhradami srdcových chlopní

Štúdia fázy II skúmala dabigatran-etexilát a warfarín u celkovo 252 pacientov po nedávnej kardiochirurgickej výmene chlopní mechanickými náhradami (t.j. počas ich aktuálneho pobytu v nemocnici) a u pacientov, ktorí dostali mechanickú náhradu srdcovej chlopne viac ako pred tromi mesiacmi. Bolo zistených viac trombembolických príhod (prevažne 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 populáciaKlinické skúšania prevencie VTE po veľkom chirurgickom výkone náhrady kĺbuPrevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi

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

Liečba VTE a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov

Štúdia DIVERSITY sa vykonala na preukázanie účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu v porovnaní so štandardnou starostlivosťou pri liečbe VTE u pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 18 rokov. Štúdia bola navrhnutá ako otvorená, randomizovaná štúdia pre preukázanie porovnateľnosti (non-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 granulát alebo perorálny roztok) (dávky upravené podľa veku a telesnej hmotnosti) alebo štandardnú starostlivosť pozostávajúcu z heparínov s nízkou molekulárnou hmotnosťou (LMWH) alebo antagonistov vitamínu K (VKA) alebo fondaparinuxu (1 pacient vo veku 12 rokov). Primárnym koncovým ukazovateľom bol kombinovaný koncový ukazovateľ zložený z pacientov s kompletným rozpustením trombu, bez rekurencie VTE a bez mortality súvisiacej s VTE. Kritériá nezaraďovania 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 hydroxypropylmetylcelulóзовého (HPMC) obalu kapsuly. Preto sa v klinickej praxi vždy musí dbať na zachovanie celistvosti HPMC kapsuly, aby sa predišlo neúmyselne zvýšenej biologickej dostupnosti dabigatran-etexilátu (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

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 30.

### Osobitné populácie

#### Obličková nedostatočnosť

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

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 30: 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 (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.

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

Medián CrCl v štúdii RE-COVER bol 100,4 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. 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 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  $\geq 75$  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  $\geq 50$  kg a  $< 100$  kg bez jasného detegovaného rozdielu (pozri časti 4.2 a 4.4). Dostupné sú obmedzené klinické údaje u dospelých pacientov s telesnou hmotnosťou  $\leq 50$  kg.

### Pohlavie

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

### Etnický pôvod

Medzi belochmi, Afroameričanmi, Hispáncami, Japoncami a čínskymi pacientmi sa nepozorovali klinicky významné medzietnické rozdiely 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 štúdií sa pozoroval vzostup fetálnej mortality pri dávkach, ktoré boli toxické pre samice (dávka zodpovedajúca plazmatickej expozícijnej hladine 4-násobne vyššej ako sa pozorovala u pacientok).

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

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

Dabigatran, aktívna zložka dabigatran-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  
FD&C modrá 2/indigokarmín (E 132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávať 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.

Multibalenie obsahujúce 3 balenia po 60 x 1 tvrdá kapsula (180 tvrdých kapsúl). Každé jednotlivé balenie multibalenia obsahuje 6 perforovaných hliníkových/OPA-ALU-PVC blistrov s jednotlivými dávkami po 10 x 1 tvrdú kapsulu.

Multibalenie obsahujúce 2 balenia po 50 x 1 tvrdá kapsula (100 tvrdých kapsúl). Každé jednotlivé balenie multibalenia obsahuje 5 perforovaných hliníkových/OPA-ALU-PVC blistrov s jednotlivými

dávkami po 10 x 1 tvrdú kapsulu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Pri vyberaní kapsúl Dabigatranu etexilate Polpharma 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 REGISTRÁCII**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Poľsko

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

16/0095/25-S

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

Dátum prvej registrácie:

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2025