

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 75 mg dabigatran-etexilátu (jako dabigatran-etexilát-mesilát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrdá tobolka velikosti 2 (přibližně 18 mm), s bílým neprůhledným víčkem a bílým neprůhledným tělem, vyplněná bílými až nažloutlými peletami.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Primární prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili plánovanou operaci totální náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu.

Léčba VTE a prevence recidivy VTE u pediatrických pacientů od narození do méně než 18 let věku.

Dávky příslušných lékových forem vhodné pro daný věk viz bod 4.2.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dabigatran etexilate Leon Farma tobolky mohou užívat dospělí a pediatrickí pacienti ve věku 8 let a starší, kteří jsou schopni polykat tobolky vcelku. Dávka uvedená v příslušné dávkovací tabulce přípravku má být předepsána na základě tělesné hmotnosti a věku dítěte.

Pro léčbu dětí mladších 8 let jsou na trhu k dispozici další věkově vhodné lékové formy:

- Pro podávání této populaci mohou být vhodnější jiné lékové formy, například obalené granule, které lze použít u dětí mladších 12 let, jakmile jsou schopny polykat měkkou stravu.
- Jiné lékové formy, jako je prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok, se mají používat pouze u dětí mladších než 1 rok.

#### *Primární prevence VTE v ortopedické chirurgii*

Doporučené dávky dabigatran-etexilátu a délka léčby pro primární prevenci VTE v ortopedické chirurgii jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1: Doporučené dávky a délka léčby pro primární prevenci VTE v ortopedické chirurgii.**

	<b>Zahájení léčby v den operace za 1- 4 hodiny po dokončení operace</b>	<b>Udržovací dávka začíná první den po operaci</b>	<b>Doba trvání udržovací dávky</b>
Pacienti po elektivní náhradě kolenního kloubu	jedna tobolka 110 mg dabigatran-etexilátu	220 mg dabigatran-etexilátu jednou denně ve formě 2 tobolek po 110 mg	10 dní
Pacienti po elektivní náhradě kyčelního kloubu			28-35 dní
Doporučené snížení dávky			
Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCL 30- 50 ml/min))	jedna tobolka 75 mg dabigatran-etexilátu	150 mg dabigatran-etexilátu jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg	10 dní (operace kolenního kloubu) nebo 28- 35 dní (operace kyčelního kloubu).
Pacienti, kteří dostávají souběžně verapamil*, amiodaron, chinidin			
Pacienti ve věku 75 let a více			

\*U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin současně léčených verapamilem viz Zvláštní populace.

U obou operací, pokud není zajištěna hemostáza, je třeba zahájení léčby odložit. Pokud není léčba zahájena v den operace, má být zahájena léčba 2 tobolkami jednou denně.

#### Hodnocení funkce ledvin před léčbou dabigatran-etexilátem a během ní

U všech pacientů a zejména u starších osob (> 75 let), protože v této věkové skupině může být častá porucha funkce ledvin:

- Před zahájením léčby dabigatran-etexilátem je třeba posoudit funkci ledvin výpočtem clearance kreatininu (CrCL), aby se vyloučili pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).
- Při podezření na zhoršení renálních funkcí během léčby (např. hypovolémie, dehydratace a v případě současného užívání některých léčivých přípravků) je třeba rovněž posoudit funkci ledvin.

K odhadu funkce ledvin (CrCL v ml/min) se používá Cockcroftova-Gaultova metoda.

#### Vynechaná dávka

Doporučuje se pokračovat ve zbývajících denních dávkách dabigatran-etexilátu ve stejnou dobu následující den.

Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradily vynechané jednotlivé dávky.

#### Ukončení podávání dabigatran-etexilátu

Léčba dabigatran-etexilátem nemá být přerušena bez lékařského doporučení. Pacienti mají být poučeni, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, pokud se u nich objeví gastrointestinální příznaky, jako je dyspepsie (viz bod 4.8).

## Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulancia:

S převodem z dabigatran-etexilátu na parenterální antikoagulans se doporučuje počkat 24 hodin po podání poslední dávky dabigatran-etexilátu (viz bod 4.5).

Z parenterálního antikoagulancia na dabigatran-etexilát:

Parenterální antikoagulans má být vysazeno a dabigatran-etexilát má být nasazen 0- 2 hodiny před dobou, kdy měla být podána další dávka alternativní léčby, nebo v době ukončení léčby v případě kontinuální léčby (např. intravenózní nefracionovaný heparin (UFH)) (viz bod 4.5).

## Zvláštní populace

### *Porucha funkce ledvin*

Léčba dabigatran-etexilátem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) je kontraindikována (viz bod 4.3).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCL} 30- 50 \text{ ml/min}$ ) se doporučuje snížení dávky.

(viz tabulka 1 výše a body 4.4 a 5.1).

*Současné užívání dabigatran-etexilátu s mírnými až středně silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), tj. amiodaronem, chinidinem nebo verapamilem.*

Dávkování má být sníženo podle tabulky 1 (viz také body 4.4 a 4.5). V této situaci se dabigatran-etexilát a tyto léčivé přípravky mají užívat současně.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a současně léčených verapamilem je třeba zvážit snížení dávky dabigatran-etexilátu na 75 mg denně (viz body 4.4 a 4.5).

### *Starší osoby*

U starších pacientů  $> 75$  let se doporučuje snížení dávky (viz tabulka 1 výše a body 4.4 a 5.1).

### *Tělesná hmotnost*

Klinické zkušenosti u pacientů s tělesnou hmotností  $< 50 \text{ kg}$  nebo  $> 110 \text{ kg}$  při doporučeném dávkování jsou velmi omezené. Vzhledem k dostupným klinickým a kinetickým údajům není nutná žádná úprava (viz bod 5.2), ale doporučuje se pečlivé klinické sledování (viz bod 4.4).

### *Pohlaví*

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

### *Pediatrická populace*

V pediatrické populaci není použití dabigatran-etexilátu v indikaci primární prevence VTE u pacientů, kteří podstoupili plánovanou operaci totální náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu, relevantní.

## **Léčba VTE a prevence opakované VTE u pediatrických pacientů**

Léčba VTE u pediatrických pacientů má být zahájena po léčbě parenterálním antikoagulanciem, která trvala po dobu nejméně 5 dnů. V prevenci opakované VTE má být léčba zahájena po předchozí léčbě.

Tobolky dabigatran-etexilátu se užívají dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Dávkovací interval má být co nejbližší 12 hodinám.

Doporučená dávka tobolek dabigatran-etexilátu je založena na tělesné hmotnosti a věku pacienta, jak je uvedeno v tabulce 2. Dávku je třeba upravit podle věku a tělesné hmotnosti v průběhu léčby.

Pro kombinace tělesné hmotnosti a věku, které nejsou uvedeny v dávkovací tabulce, nelze poskytnout žádné doporučení pro dávkování.

**Tabulka 2: Jednotlivá a celková denní dávka dabigatran-etexilátu v miligramech (mg) podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v letech.**

Kombinace tělesné hmotnosti a věku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denní dávka v mg
Tělesná hmotnost v kg	Věk v letech	v mg	v mg
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 vyžadující kombinaci více než jedné tablety:

300 mg: dvě 150 mg tablety nebo čtyři 75 mg tablety

260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg tableta nebo jedna 110 mg a dvě 75 mg tablety

220 mg: jako dvě 110 mg tablety

185 mg: jako jedna 75 mg a jedna 110 mg tableta

150 mg: jako jedna 150 mg tableta nebo dvě 75 mg tablety

#### Hodnocení funkce ledvin před léčbou a během ní

Před zahájením léčby má být odhadnuta odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) pomocí Schwartzova vzorce (metodu používanou pro hodnocení kreatininu je třeba ověřit v místní laboratoři).

Léčba dabigatran-etexilátem u **pediatrických** pacientů s eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je kontraindikována (viz bod 4.3).

Pacienti s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> mají být léčeni dávkou podle tabulky 2.

Během léčby má být funkce ledvin hodnocena v určitých klinických situacích, kdy existuje podezření, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. při hypovolemii, dehydrataci, při podávání některých souběžných léků apod.).

#### Délka používání

Délka léčby má být individuální na základě posouzení prospěchu a rizika.

#### Vynechaná dávka

Zapomenutou dávku dabigatran-etexilátu lze užít ještě do 6 hodin před následující plánovanou dávkou. Pokud je čas do následující plánované dávky kratší než 6 hodin, je nutno zapomenutou dávku vynechat. Nikdy nesmí být užita dvojnásobná dávka, aby se nahradily vynechané jednotlivé dávky.

#### Ukončení podávání dabigatran-etexilátu

Léčba dabigatran-etexilátem nemá být přerušena bez lékařského doporučení. Pacienti nebo jejich pečovatelé mají být poučeni, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, pokud se u pacienta objeví gastrointestinální příznaky, jako je dyspepsie (viz bod 4.8).

#### Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulancia:

S převodem z dabigatran-etexilátu na parenterální antikoagulans se doporučuje počkat 12 hodin po podání poslední dávky dabigatran-etexilátu (viz bod 4.5).

Z parenterálního antikoagulancia na dabigatran-etexilátu:

Parenterální antikoagulans má být vysazeno a dabigatran-etexilát má být nasazen 0- 2 hodiny před dobou, kdy měla být podána další dávka alternativní léčby, nebo v době ukončení léčby v případě kontinuální léčby (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin (UFH)) (viz bod 4.5).

Z léčby dabigatran-etexilátem na antagonisty vitamínu K (VKA):

Pacienti mají začít užívat VKA 3 dny před ukončením podávání dabigatran-etexilátu.

Protože dabigatran-etexilát může ovlivnit mezinárodní normalizovaný poměr (INR), bude INR lépe odrážet účinek VKA až po vysazení dabigatran-etexilátu po dobu nejméně 2 dnů. Do té doby je třeba hodnoty INR interpretovat s opatrností.

Z léčby VKA na dabigatran-etexilát:

Podávání VKA má být ukončeno. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile je INR < 2,0.

### Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k perorálnímu podání.

Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tobolky se mají polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody, aby se usnadnilo jejich podání do žaludku.

Pacienti mají být poučeni, aby tobolku neotevírali, protože to může zvýšit riziko krvácení (viz bod 5.2).

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká porucha funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min) u dospělých pacientů
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pediatrických pacientů
- Aktivní klinicky významné krvácení
- Léze nebo stav, pokud jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. To může zahrnovat současnou nebo nedávnou gastrointestinální ulceraci, přítomnost zhoubných nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávnou operaci mozku, míchy nebo očí, nedávné intrakraniální krvácení, známé nebo předpokládané jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální cévní abnormality.
- Současná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), deriváty heparinu (fondaparinux atd.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban atd.) s výjimkou specifických okolností. Těmi jsou změna antikoagulační léčby (viz bod 4.2), pokud je UFH podáván v dávkách nezbytných k udržení otevřeného centrálního žilního nebo arteriálního katétru nebo pokud je UFH podáván během katetrové ablace pro fibrilaci síní (viz bod 4.5).
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění, u kterého se očekává, že bude mít vliv na přežití.
- Současná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémový ketokonazol, cyklosporin, itraconazol, dronedaron a fixní kombinace glekaprevir/pibrentasvir (viz bod 4.5).
- Protézy srdečních chlopní vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Riziko krvácení

Dabigatran-etexilát má být používán s opatrností u stavů se zvýšeným rizikem krvácení nebo při současném užívání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu inhibicí agregace krevních destiček. Během léčby může dojít ke krvácení v kterémkoli místě. Nevysvětlitelný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku má vést k pátrání po místě krvácení.

Pro dospělé pacienty v situacích ohrožení života nebo nekontrolovaného krvácení, kdy je zapotřebí

rychlé zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu, je k dispozici specifická reverzní látka idarucizumab Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena. Hemodialýza může dabigatran odstranit. U dospělých pacientů jsou dalšími možnostmi čerstvá plná krev nebo čerstvě zmrazená plazma, koncentrát koagulačního faktoru (aktivovaný nebo neaktivovaný), rekombinantní faktor VIIa nebo koncentráty trombocytů (viz také bod 4.9).

Užívání inhibitorů agregace krevních destiček, jako je klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA), nebo nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID), stejně jako přítomnost ezofagitidy, gastritidy nebo gastroezofageálního refluxu zvyšují riziko krvácení do trávicího traktu.

### Rizikové faktory

Tabulka 3 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

**Tabulka 3: Faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.**

	<b>Rizikový faktor</b>
Farmakodynamické a kinetické faktory	Věk $\geq 75$ let
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<p><u>Hlavní :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Středně těžká porucha funkce ledvin u dospělých pacientů (CrCL 30- 50 ml/min.)</li> <li>✓ Silné inhibitory P-gp (viz bod 4.3 a 4.5)</li> <li>✓ Mírný až středně silný inhibitor P-gp – souběžná medikace (např. amiodaron, verapamil, chinidin a tikagrelor; viz bod 4.5).</li> </ul> <p><u>Vedlejší:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nízká tělesná hmotnost (&lt; 50 kg) u dospělých pacientů</li> </ul>
Farmakodynamické interakce (viz bod 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ASA a další inhibitory agregace krevních destiček, jako je klopidogrel.</li> <li>✓ NSAIDs</li> <li>✓ SSRI nebo SNRI</li> <li>✓ Další léčivé přípravky, které mohou narušit hemostázu</li> </ul>
Nemoci / postupy se speciálními riziky krvácení	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vrozené nebo získané poruchy srážlivosti krve</li> <li>✓ Trombocytopenie nebo funkční defekty krevních destiček</li> <li>✓ Nedávná biopsie, závažné trauma</li> <li>✓ Bakteriální endokarditida</li> <li>✓ Ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux</li> </ul>

U dospělých pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 5.2).

Současné užívání dabigatran-etexilátu s inhibitory P-gp nebylo u pediatrických pacientů studováno, ale může zvýšit riziko krvácení (viz bod 4.5).

### Bezpečnostní opatření a řízení rizika, léčba při riziku krvácení

Ohledně léčby krvácivých komplikací viz také bod 4.9.

### *Posouzení přínosů a rizik*

Přítomnost lézí, stavů, postupů a/nebo farmakologické léčby (např. NSAID, antiagregancia, SSRI a SNRI, viz bod 4.5), které významně zvyšují riziko závažného krvácení, vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik. Dabigatran-etexilát má být podáván pouze v případě, že přínos převažuje nad riziky krvácení.

U pediatrických pacientů s rizikovými faktory, včetně pacientů s aktivní meningitidou, encefalitidou a intrakraniálním abscesem, jsou k dispozici omezené klinické údaje (viz bod 5.1). U těchto pacientů má být dabigatran-etexilát podáván pouze v případě, že očekávaný přínos převáží nad riziky krvácení.

### *Pečlivý klinický dohled*

Po celou dobu léčby se doporučuje pečlivé sledování příznaků krvácení nebo anémie, zejména v případě kombinace rizikových faktorů (viz tabulka 3 výše). Zvláštní opatrnosti je třeba při současném podávání dabigatran-etexilátu s verapamilem, amiodaronem, chinidinem nebo klaritromycinem (inhibitory P-gp) a zejména při výskytu krvácení, zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.5).

Pečlivé sledování příznaků krvácení se doporučuje u pacientů současně léčených NSAID (viz bod 4.5).

### *Ukončení podávání dabigatran-etexilátu*

U pacientů, u nichž dojde k akutnímu selhání ledvin, musí být dabigatran-etexilát vysazen (viz také bod 4.3).

Při výskytu závažného krvácení je třeba léčbu přerušit, vyšetřit zdroj krvácení a zvážit použití specifické reverzní látky (idarucizumabu) u dospělých pacientů. Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena. Hemodialýza může dabigatran odstranit.

### *Použití inhibitorů protonové pumpy*

K prevenci krvácení z trávicího traktu lze zvážit podání inhibitoru protonové pumpy (PPI).

U pediatrických pacientů je při léčbě inhibitory protonové pumpy nutné se řídit místními doporučeními uvedenými v informacích o přípravku.

### *Laboratorní koagulační parametry*

Ačkoli tento léčivý přípravek obecně nevyžaduje rutinní antikoagulační monitorování, měření antikoagulace související s dabigatranem může být užitečné pro odhalení nadměrně vysoké expozice dabigatranu v přítomnosti dalších rizikových faktorů.

Dilutovaný trombinový čas (dTT), ekarinový čas srážení (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale výsledky mají být interpretovány s opatrností kvůli variabilitě mezi testy (viz bod 5.1). Test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) je u pacientů užívajících dabigatran-etexilát nespolehlivý a bylo hlášeno falešně pozitivní zvýšení INR. Proto se testy INR nemají provádět.

V tabulce 4 jsou uvedeny prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough) pro dospělé pacienty, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení. Příslušné prahové hodnoty pro pediatrické pacienty nejsou známy (viz bod 5.1).

**Tabulka 4: Prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci pro dospělé pacienty, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení.**

Test (hodnota při minimální koncentraci)	Prahová hodnota
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-násobek horní hranice normy]	Žádné údaje
aPTT [x-násobek horní hranice normy]	> 1,3



INR	Nemá se provádět
-----	------------------

### Použití fibrinolytických léčivých přípravků k léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

Použití fibrinolytických léčivých přípravků k léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody lze zvážit, pokud u pacienta dTT, ECT nebo aPTT nepřekračují horní hranici normy (ULN) podle místního referenčního rozmezí.

### Chirurgické zákroky a intervence

U pacientů užívajících dabigatran-etexilát, kteří podstupují chirurgické nebo invazivní zákroky, je zvýšené riziko krvácení. Chirurgické zákroky proto mohou vyžadovat dočasné přerušení podávání dabigatran-etexilátu.

Při dočasném přerušení léčby z důvodu intervencí je třeba dbát zvýšené opatrnosti a je nutné monitorovat antikoagulancia. Clearance dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí může trvat déle (viz bod 5.2). Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv zákrokem. V takových případech může koagulační test (viz body 4.4 a 5.1) pomoci určit, zda je hemostáza stále narušena.

### Naléhavé operace nebo neodkladné zákroky

Podávání dabigatran-etexilátu má být dočasně přerušeno. Pokud je vyžadován rychlý zvrát antikoagulačního účinku, je k dispozici specifický reverzní přípravek (idarucizumab) k dabigatranu pro dospělé pacienty. Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena. Hemodialýza může dabigatran odstranit.

Ukončení léčby dabigatranem vystavuje pacienty trombotickému riziku jejich základního onemocnění. Léčbu dabigatran-etexilátem lze znovu zahájit za 24 hodin po podání idarucizumabu, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo adekvátní hemostázy.

### Subakutní operace/intervence

Podávání dabigatran-etexilátu má být dočasně přerušeno. Operace/intervence má být odložena, pokud je to možné, alespoň na 12 hodin po podání poslední dávky. Pokud nelze operaci odložit, může se zvýšit riziko krvácení. Toto riziko krvácení je třeba zvážit vzhledem k naléhavosti zákroku.

### Elektivní operace

Pokud je to možné, je třeba dabigatran-etexilát vysadit nejméně 24 hodin před invazivními nebo chirurgickými zákroky. U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo u velkých chirurgických zákroků, kde může být vyžadována úplná hemostáza, zvažte vysazení dabigatran-etexilátu 2-4 dny před operací.

Tabulka 5 shrnuje pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými zákroky u dospělých pacientů.

**Tabulka 5: Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými zákroky u dospělých pacientů.**

Funkce ledvin (CrCL v ml/min)	Odhadovaný poločas (hodin)	Dabigatran-etexilát má být před plánovanou operací vysazen.	
		Vysoké riziko krvácení nebo závažná operace	Standardní riziko
≥ 80	~ 13	2 dny před	24 hodin před
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 dny před	1- 2 dny před
≥ 30- < 50	~ 18	4 dny před	2- 3 dny před (> 48 hodin)

Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými zákroky u pediatrických pacientů jsou shrnuta v tabulce 6.

**Tabulka 6: Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými zákroky u pediatrických pacientů.**

Funkce ledvin (eGFR v ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Přerušení podávání dabigatranu před plánovanou operací
> 80	24 hodin před
50- 80	2 dny před
< 50	Tito pacienti nebyli studováni (viz bod 4.3).

#### Spinální anestezie/epidurální anestezie/lumbální punkce

Zákroky, jako je spinální anestezie, mohou vyžadovat úplnou hemostatickou funkci.

Riziko vzniku spinálního nebo epidurálního hematomu se může zvýšit v případě traumatické nebo opakované punkce a při dlouhodobém používání epidurálních katétrů. Po odstranění katétru má před podáním první dávky dabigatran-etexilátu uplynout interval nejméně 2 hodin. Tito pacienti vyžadují časté sledování z hlediska neurologických příznaků a symptomů spinálního nebo epidurálního hematomu.

#### Pooperační fáze

Dabigatran-etexilát má být po invazivním zákroku nebo chirurgickém zákroku znovu nasazen co nejdříve, pokud to klinická situace dovolí a pokud byla dosažena adekvátní hemostáza.

Pacienti s rizikem krvácení nebo pacienti s rizikem nadměrné expozice, zejména pacienti se sníženou funkcí ledvin (viz také tabulka 3), mají být léčeni s opatrností (viz body 4.4 a 5.1).

#### Pacienti s vysokým rizikem chirurgické mortality a s vnitřními rizikovými faktory tromboembolických příhod

U těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu, a proto mají být léčeni s opatrností.

#### Operace zlomeniny celkového proximálního femuru

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití dabigatran-etexilátu u pacientů podstupujících operaci zlomeniny celkového proximálního femuru. Proto se léčba nedoporučuje.

#### Porucha funkce jater

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy > 2 ULN byli z hlavních studií vyloučeni. U této subpopulace pacientů nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou, a proto se použití dabigatran-etexilátu u této populace nedoporučuje. Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění, u nichž se očekává jakýkoli vliv na přežití, jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

#### Interakce s induktory P-gp

Očekává se, že současné podávání induktorů P-gp povede ke snížení plazmatických koncentrací dabigatranu a je třeba se mu vyhnout (viz body 4.5 a 5.2).

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC) včetně dabigatran-etexilátu se nedoporučují pacientům s anamnézou trombózy, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zejména u pacientů, kteří jsou trojnásobně pozitivní (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2- glykoproteinu I), by léčba DOACs mohla být spojena se zvýšeným výskytem opakovaných trombotických příhod ve srovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

## Aktivní onkologičtí pacienti (pediatrická VTE)

Údaje o účinnosti a bezpečnosti u pediatrických pacientů s aktivním nádorovým onemocněním jsou omezené.

### Pediatrická populace

U některých velmi specifických pediatrických pacientů, např. u pacientů s onemocněním tenkého střeva, kde může být ovlivněno vstřebávání, je třeba zvážit použití antikoagulancia s parenterální cestou podání.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce**

### Interakce transportérů

Dabigatran-etexilát je substrátem pro efluxní transportér P-gp. Očekává se, že současné podávání inhibitorů P-gp (viz tabulka 7) povede ke zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu.

Pokud není výslovně popsáno jinak, je při současném podávání dabigatranu se silnými inhibitory P-gp nutný pečlivý klinický dohled (pátrání po příznacích krvácení nebo anémie). V kombinaci s některými inhibitory P-gp může být nutné snížení dávky (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

**Tabulka 7: Interakce transportérů.**

<u>Inhibitory P-gp</u>	
<i>Současné použití kontraindikováno (viz bod 4.3)</i>	
Ketokonazol	Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu 2,38násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu 2,35násobně, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny 2,53násobně, respektive 2,49násobně.
Dronedaron	Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu asi 2,4násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu asi 2,3násobně, a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně, respektive 1,9násobně, po jedné dávce 400 mg.
Ítrakonazol, cyklosporin	Na základě výsledků <i>in vitro</i> lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu.
Glekaprevir / pibrentasvir	Bylo prokázáno, že současné užívání dabigatran-etexilátu s fixní kombinací dávek inhibitorů P-gp glekapreviru/pibrentasviru zvyšuje expozici dabigatranu a může zvýšit riziko krvácení.
<i>Současné použití se nedoporučuje</i>	
Takrolimus	Bylo zjištěno, že takrolimus má <i>in vitro</i> podobný inhibiční účinek na P-gp jako itraconazol a cyklosporin. Dabigatran-etexilát nebyl společně s takrolimem klinicky studován. Omezené klinické údaje s jiným substrátem P-gp (everolimus) však naznačují, že inhibice P-gp takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů P-gp.
<i>Opatrnost v případě souběžného použití (viz body 4.2 a 4.4).</i>	

Verapamil	<p>Při současném podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s perorálním verapamilem se <math>C_{max}</math> a AUC dabigatranu zvýšily, ale velikost této změny se liší v závislosti na době podání a lékové formě verapamilu (viz body 4.2 a 4.4).</p> <p>Největší zvýšení expozice dabigatranu bylo pozorováno u první dávky verapamilu s okamžitým uvolňováním podané jednu hodinu před užitím dabigatran-etexilátu (zvýšení <math>C_{max}</math> přibližně 2,8násobně a AUC přibližně 2,5násobně). Účinek se postupně snižoval při podání přípravku v lékové formě s prodlouženým uvolňováním (zvýšení <math>C_{max}</math> přibližně 1,9násobně a AUC přibližně 1,7násobně) nebo při podání více dávek verapamilu (zvýšení <math>C_{max}</math> přibližně 1,6násobně a AUC přibližně 1,5násobně).</p> <p>Při podání verapamilu za 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu nebyla pozorována žádná významná interakce (zvýšení <math>C_{max}</math> přibližně 1,1násobně a AUC přibližně 1,2násobně). To se vysvětluje dokončenou absorpcí dabigatranu po 2 hodinách.</p>
Amiodaron	<p>Při současném podávání dabigatran-etexilátu s jednorázovou perorální dávkou 600 mg amiodaronu, rozsah a rychlost absorpce amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA se v podstatě nezměnily. AUC a <math>C_{max}</math> dabigatranu byly zvýšeny přibližně 1,6násobně a 1,5násobně. Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu v tomto případě možnost interakce může existovat ještě několik týdnů po ukončení podávání amiodaronu (viz body 4.2 a 4.4).</p>
Chinidin	<p>Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou 2. hodinu až do celkové dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně po dobu 3 po sobě jdoucích dnů, 3. den buď s chinidinem, nebo bez něj. <math>AUC\tau_{ss}</math> dabigatranu a <math>C_{max,ss}</math> se při současném podávání chinidinu zvýšily v průměru 1,53násobně, resp. 1,56násobně (viz body 4.2 a 4.4).</p>
Klarithromycin	<p>Při podávání klarithromycinu (500 mg dvakrát denně) společně s dabigatran-etexilátem u zdravých dobrovolníků bylo pozorováno zvýšení AUC přibližně 1,19násobně a <math>C_{max}</math> přibližně 1,15 násobně.</p>
Tikagrelor	<p>Při současném podání jedné dávky 75 mg dabigatran-etexilátu s nasycovací dávkou 180 mg tikagreloru se AUC dabigatranu zvýšila 1,73 násobně a <math>C_{max}</math> 1,9 násobně. Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně u <math>C_{max}</math> a 1,46násobně u AUC.</p> <p>Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v ustáleném stavu) zvýšilo <math>AUC\tau_{ss}</math> dabigatranu a <math>C_{max,ss}</math> 1,49 násobně, resp. 1,65 násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Když byla 2 hodiny po podání 110 mg dabigatran-etexilátu (v ustáleném stavu) podána nasycovací dávka 180 mg tikagreloru, zvýšení <math>AUC\tau_{ss}</math> dabigatranu a <math>C_{max,ss}</math> se snížilo na 1,27násobek, resp. 1,23násobek ve srovnání s dabigatran-etexilátem podaným samostatně. Toto odstupňované podávání je doporučeným podáváním pro zahájení léčby tikagrelorem s nasycovací dávkou.</p> <p>Současné podávání 90 mg tikagreloru dvakrát denně (udržovací dávka) se 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravené <math>AUC\tau_{ss}</math> a <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,26 násobně a 1,29 násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.</p>
Posakonazol	<p>Posakonazol také do určité míry inhibuje P-gp, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání dabigatran-etexilátu s posakonazolem je třeba dbát zvýšené opatrnosti.</p>
<b>Induktory P-gp</b>	
<i>Současnému užívání je třeba se vyhnout.</i>	

např. rifampicin, Třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepin nebo fenytoin	Očekává se, že souběžné podávání bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu.  Předcházející podávání rifampicinu jako zkušební induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou koncentraci dabigatranu o 65,5% a celkovou expozici dabigatranu o 67%. Do 7. dne po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil, a v důsledku toho se expozice dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebylo pozorováno další zvýšení biologické dostupnosti.
<u>Inhibitory proteáz, jako je ritonavir</u>	
<i>Současné použití se nedoporučuje</i>	
např. ritonavir a jeho kombinace s ostatními inhibitory proteáz	Ty ovlivňují P-gp (buď jako inhibitor, nebo jako induktor). Nebyly studovány, a proto se nedoporučují pro současnou léčbu s dabigatran-etexilátem.
<u>Substrát P-gp</u>	
Digoxin	Ve studii provedené na 24 zdravých osobách byl dabigatran-etexilátu podáván současně s digoxinem. Nebyly pozorovány žádné změny v expozici digoxinu ani klinicky relevantní změny v expozici dabigatranu.

#### Antikoagulancia a antiagregační léčivé přípravky

Nejsou žádné nebo jsou jen omezené zkušenosti s následující léčbou, která může zvyšovat riziko krvácení při současném užívání s dabigatran-etexilátem: antikoagulancia, jako je nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH) a deriváty heparinu (fondaparinux, desirudin), trombolytické léčivé přípravky a antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulancia (viz bod 4.3), a léčivé přípravky proti agregaci krevních destiček, jako jsou antagonisté receptorů GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfinpyrazon (viz bod 4.4).

UFH lze podávat v dávkách nezbytných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru nebo během katérové ablace u fibrilace síní (viz bod 4.3).

#### **Tabulka 8: Interakce s antikoagulancii a antiagregačními léčivými přípravky.**

NSAID	Bylo prokázáno, že NSAID podávaná ke krátkodobé analgezií nejsou spojena se zvýšeným rizikem krvácení při podávání společně s dabigatran-etexilátem. Při chronickém užívání v klinické studii fáze III srovnávající dabigatran s warfarinem pro prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní (RE-LY) zvyšovala NSAID riziko krvácení přibližně o 50% jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu.
Klopidogrel	U mladých zdravých dobrovolníků mužského pohlaví současné podávání dabigatran-etexilátu a klopidogrelu nevedlo k dalšímu prodloužení doby kapilárního krvácení ve srovnání s monoterapií klopidogrelem. Kromě toho zůstaly $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry pro účinek dabigatranu nebo inhibice agregace krevních destiček jako míra účinku klopidogrelu v podstatě nezměněny při porovnání kombinované léčby a příslušné monoterapie. Při podání nasycovací dávky 300 mg nebo 600 mg klopidogrelu se $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily přibližně o 30- 40% (viz bod 4.4) .
ASA	Současné podávání ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně může zvýšit riziko jakéhokoli krvácení z 12% na 18% a 24% u 81 mg a 325 mg ASA (viz bod 4.4).

LMWH	Současné užívání LMWH, jako je enoxaparin, s dabigatran-etexilátem, nebylo specificky zkoumáno. Po převodu z 3denní léčby 40 mg enoxaparinu jednou denně s.c. byla 24 hodin po podání poslední dávky enoxaparinu expozice dabigatranu mírně nižší než po podání samotného dabigatran-etexilátu (jednotlivá dávka 220 mg). Po podání dabigatran-etexilátu s předlěčením enoxaparinem byla pozorována vyšší anti-FXa/FIIa aktivita než po podání samotného dabigatran-etexilátu. To se považuje za důsledek přenosu účinku léčby enoxaparinem a nepovažuje se to za klinicky relevantní. Ostatní antikoagulační testy související s dabigatranem se předlěčením enoxaparinem významně nezměnily.
------	--

#### Další interakce

#### **Tabulka 9: Další interakce.**

<i>Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI).</i>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovaly riziko krvácení ve všech léčebných skupinách klinické studie fáze III porovnávající dabigatran s warfarinem pro prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní (RE-LY).
<i>Látky ovlivňující pH žaludku</i>	
Pantoprazol	Při současném podávání dabigatran-etexilátu s pantoprazolem došlo k poklesu AUC dabigatran-etexilátu přibližně o 30%. Pantoprazol a další inhibitory protonové pumpy (PPI) byly v klinických studiích podávány současně s dabigatran-etexilátem a nezdálo se, že by souběžná léčba PPI snižovala účinnost dabigatran-etexilátu.
Ranitidin	Podávání ranitidinu společně s dabigatran-etexilátem nemělo žádný klinicky relevantní vliv na rozsah absorpce dabigatranu.

#### Interakce spojené s metabolickým profilem dabigatran-etexilátu a dabigatranu

Dabigatran-etexilát a dabigatran nejsou metabolizovány systémem cytochromu P450 a nemají *in vitro* žádné účinky na lidské enzymy cytochromu P450. Proto se neočekávají související interakce léčivých přípravků s dabigatranem.

#### Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku se musí během léčby dabigatran-etexilátem vyhnout těhotenství.

##### Těhotenství

Údaje o použití dabigatran-etexilátu u těhotných žen jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Dabigatran-etexilát se nesmí používat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné.

##### Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o vlivu dabigatranu na kojení během kojení. Kojení má být během léčby dabigatran-etexilátem přerušeno.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí.

Ve studiích na zvířatech byl pozorován vliv na fertilitu samic v podobě snížení počtu implantací a zvýšení preimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (což představuje 5násobně vyšší hladinu plazmatické expozice ve srovnání s pacienty). Žádné jiné účinky na fertilitu samic nebyly pozorovány. Na mužskou plodnost nebyl zaznamenán žádný vliv. Při dávkách, které byly toxické pro matky (což představuje 5 až 10krát vyšší hladinu plazmatické expozice ve srovnání s pacienty), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení tělesné hmotnosti plodu a embryofetální životaschopnosti spolu se zvýšením variability plodu. V pre- a postnatální studii bylo pozorováno zvýšení úmrtnosti plodu při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající 4násobně vyšší hladině plazmatické expozice, než byla pozorována u pacientů).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dabigatran-etexilát nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Dabigatran-etexilát byl v klinických studiích hodnocen celkem u přibližně 64 000 pacientů; z toho přibližně 35 000 pacientů bylo léčeno dabigatran-etexilátem.

V aktivně kontrolovaných studiích prevence VTE bylo 6 684 pacientů léčeno dávkou 150 mg nebo 220 mg dabigatran-etexilátu denně.

Nejčastěji hlášenými příhodami jsou krvácení, která se vyskytují přibližně u 14% pacientů; četnost závažných krvácení (včetně krvácení v místě rány) je nižší než 2%.

Ačkoli se v klinických studiích vyskytují vzácně, může dojít k závažnému nebo těžkému krvácení, které může bez ohledu na lokalizaci vést k invaliditě, ohrožení života nebo dokonce k úmrtí.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 10 jsou nežádoucí účinky seřazeny podle tříd orgánových systémů (SOC) a četnosti s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze odhadnout).

**Tabulka 10: Nežádoucí účinky.**

SOC / Preferovaný termín	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	
Snížení hladiny hemoglobinu	Časté
Anémie	Méně časté
Snížení hematokritu	Méně časté
Trombocytopenie	Vzácné
Neutropenie	Není známo
Agranulocytóza	Není známo
Porucha imunitního systému	
Hypersenzitivita na léky	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné

Angioedém	Vzácné
Kopřivka	Vzácné
Vyrážka	Vzácné
Pruritus	Vzácné
Bronchospasmus	Není známo
Poruchy nervového systému	
Intrakraniální krvácení	Vzácné
Cévní poruchy	
Hematom	Méně časté
Krvácení z rány	Méně časté
Krvácení	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální onemocnění	
Epistaxe	Méně časté
Hemoptýza	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	
Krvácení do zažívacího traktu	Méně časté
Krvácení z konečníku	Méně časté
Krvácení z hemoroidů	Méně časté
Průjem	Méně časté
Nauzea	Méně časté
Zvracení	Méně časté
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Vzácné
Gastroezofagitida	Vzácné
Gastroezofageální refluxní choroba	Vzácné
Bolest břicha	Vzácné
Dyspepsie	Vzácné
Dysfagie	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
Abnormální jaterní funkce / abnormální jaterní funkční test	Časté
Zvýšená alaninaminotransferáza	Méně časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Méně časté
Zvýšení jaterních enzymů	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Krvácení do kůže	Méně časté
Alopecie	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Hemartróza	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě vpichu	Vzácné
Krvácení v místě katétru	Vzácné
Krvavý výtok	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Traumatické krvácení	Méně časté
Hematom po výkonu	Méně časté
Krvácení po výkonu	Méně časté
Sekrece po výkonu	Méně časté
Sekrece z rány	Méně časté
Krvácení v místě incize	Vzácné
Pooperační anémie	Vzácné
Chirurgické a léčebné postupy	



Drenáž rány	Vzácné
Drenáž po výkonu	Vzácné

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Krvácivé reakce*

Vzhledem k farmakologickému způsobu účinku může být užívání dabigatran-etexilátu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu. Příznaky, symptomy a závažnost (včetně fatálního výsledku) se budou lišit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie. V klinických studiích bylo při dlouhodobé léčbě dabigatran-etexilátem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (např. gastrointestinální, genitourinární). Kromě odpovídajícího klinického sledování má tedy pro odhalení okultního krvácení význam i laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu. Riziko krvácení může být zvýšeno u některých skupin pacientů, např. u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a/nebo při současné léčbě ovlivňující hemostázu nebo při užívání silných inhibitorů P-gp (viz bod 4.4 Riziko krvácení). Hemoragické komplikace se mohou projevit slabostí, bledostí, závratěmi, bolestmi hlavy nebo nevysvětlitelnými otoky, dušností a nevysvětlitelným šokem.

U dabigatran-etexilátu byly hlášeny známé krvácivé komplikace, jako je kompartment syndrom a akutní selhání ledvin v důsledku hypoperfuze a antikoagulancii indukovaná nefropatie u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Proto je třeba při hodnocení stavu u každého antikoagulovaného pacienta zvážit možnost krvácení. Pro dospělé pacienty je v případě nekontrolovatelného krvácení k dispozici specifický reverzní přípravek pro dabigatran, idarucizumab (viz bod 4.9).

Tabulka 11 uvádí počet (%) pacientů, u kterých se během léčby vyskytl nežádoucí účinek krvácení v indikaci primární prevence VTE po operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu ve dvou klíčových klinických studiích, podle dávky.

**Tabulka 11: Počet (%) pacientů, u kterých se vyskytl nežádoucí účinek krvácení.**

	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg n (%)</b>	<b>Dabigatran-etexilát 220 mg n (%)</b>	<b>Enoxaparin n (%)</b>
Léčených	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Velké krvácení	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Jakékoli krvácení	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

#### Agranulocytóza a neutropenie

Agranulocytóza a neutropenie byly během používání dabigatran-etexilátu, po jeho schválení, hlášeny velmi vzácně. Vzhledem k tomu, že nežádoucí účinky jsou hlášeny v rámci postmarketingového sledování z populace nejisté velikosti, není možné spolehlivě určit jejich četnost. Četnost hlášení byla odhadnuta na 7 příhod na 1 milion paciento-roků pro agranulocytózu a na 5 příhod na 1 milion paciento-roků pro neutropenii.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost dabigatran-etexilátu při léčbě VTE a prevenci opakovaného VTE u pediatrických pacientů byla studována ve dvou studiích fáze III (DIVERSITY a 1160.108). Celkem bylo dabigatran-etexilátem léčeno 328 pediatrických pacientů.

Pacienti dostávali dabigatran-etexilát v lékové formě vhodné pro příslušnou věkovou kategorii a v dávkách upravených podle věku a tělesné hmotnosti dabigatran-etexilátu

Celkově se očekává, že bezpečnostní profil u dětí bude stejný jako u dospělých.

Nežádoucí účinky se vyskytly celkem u 26% pediatrických pacientů léčených dabigatran-etexilátem pro VTE a pro prevenci opakovaného VTE.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 12 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné ve studiích při léčbě VTE a prevence recidivy VTE u pediatrických pacientů. Jsou řazeny do kategorií podle tříd orgánových systémů (SOC) a frekvence s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (nelze odhadnout z dostupných údajů).

**Tabulka 12: Nežádoucí účinky.**

	<b>Frekvence</b>
<b>SOC / Preferovaný termín.</b>	<b>Léčba VTE a prevence opakované VTE u pediatrických pacientů</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Anémie	Časté
Snížení hladiny hemoglobinu	Méně časté
Trombocytopenie	Časté
Snížení hematokritu	Méně časté
Neutropenie	Méně časté
Agranulocytóza	Není známo
<b>Porucha imunitního systému</b>	
Přecitlivělost na léky	Méně časté
Vyrážka	Časté
Pruritus	Méně časté
Anafylaktická reakce	Není známo
Angioedém	Není známo
Kopřivka	Časté
Bronchospasmus	Není známo
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Intrakraniální krvácení	Méně časté
<b>Cévní poruchy</b>	
Hematom	Časté
Krvácení	Není známo
<b>Respirační, hrudní a mediastinální onemocnění</b>	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Krvácení do zažívacího traktu	Méně časté
Bolest břicha	Méně časté
Průjem	Časté
Dyspepsie	Časté
Nevolnost	Časté
Krvácení z konečníku	Méně časté
Hemeroidní krvácení	Není známo
Gastrointestinální vřed, včetně jícnový vřed	Není známo
Gastroezofagitida	Méně časté
Gastroezofageální refluxní choroba	Časté
Zvracení	Časté
Dysfagie	Méně časté
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Abnormální jaterní funkce/ abnormální jaterní funkční test	Není známo

Zvýšená alaninaminotransferáza	Méně časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Méně časté
Zvýšení jaterních enzymů	Časté
Hyperbilirubinémie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Krvácení do kůže	Méně časté
Alopecie	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Hemartróza	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě vpichu	Není známo
Krvácení v místě katétru	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Traumatické krvácení	Méně časté
Krvácení v místě incize	Není známo

### Krvácivé reakce

Ve dvou studiích fáze III v indikaci léčba VTE a prevence rekurentní VTE u pediatrických pacientů mělo celkem 7 pacientů (2,1%) závažnou krvácivou příhodu, 5 pacientů (1,5%) klinicky relevantní nezávažnou krvácivou příhodu a 75 pacientů (22,9%) nezávažnou krvácivou příhodu. Četnost krvácivých příhod byla celkově vyšší v nejstarší věkové skupině (12 až < 18 let: 28,6%) než v mladších věkových skupinách (narození až < 2 roky: 23,3%; 2 až < 12 let: 16,2%). Velké nebo závažné krvácení, bez ohledu na jeho lokalizaci, může vést k invalidizaci, ohrožení života nebo dokonce k fatálním následkům.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Dávky dabigatran-etexilátu přesahující doporučené dávky vystavují pacienta zvýšenému riziku krvácení.

V případě podezření na předávkování mohou koagulační testy pomoci určit riziko krvácení (viz body 4.4 a 5.1). Kalibrovaný kvantitativní test dTT nebo opakovaná měření dTT umožňují předpovědět, do kdy bude dosaženo určitých hladin dabigatranu (viz bod 5.1), a to i v případě, že byla zahájena další opatření, např. dialýza.

Nadměrná antikoagulace může vyžadovat přerušení léčby dabigatran-etexilátem. Vzhledem k tomu, že dabigatran se vylučuje převážně renální cestou, musí být zachována adekvátní diuréza. Protože vazba na bílkoviny je nízká, lze dabigatran dialyzovat; klinické zkušenosti, které by prokázaly užitečnost tohoto přístupu v klinických studiích, jsou omezené (viz bod 5.2).

### Léčba krvácivých komplikací

V případě krvácivých komplikací je třeba léčbu dabigatran-etexilátem přerušit a vyšetřit zdroj krvácení. V závislosti na klinické situaci má být podle uvážení předepisujícího lékaře provedena vhodná podpurná léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada objemu krve.

Pro dospělé pacienty v situacích, kdy je vyžadován rychlý zvrát antikoagulačního účinku dabigatranu, je k dispozici specifická reverzní látka (idarucizumab), která antagonizuje farmakodynamický účinek dabigatranu. Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena (viz bod

4.4).

V úvahu přicházejí koncentráty koagulačních faktorů (aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantní faktor VIIa. Existují určité experimentální důkazy podporující úlohu těchto léčivých přípravků při zvrácení antikoagulačního účinku dabigatranu, ale údaje o jejich užitečnosti v klinických podmínkách a také o možném riziku rebound tromboembolismu jsou velmi omezené. Koagulační testy se mohou stát nespolehlivými po podání navrhovaných koncentrátů koagulačních faktorů. Při interpretaci těchto testů je třeba postupovat opatrně. Zvážit se má také podávání koncentrátů krevních destiček v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící protideštičkové léčivé přípravky. Veškerá symptomatická léčba má být podávána podle úsudku lékaře.

V závislosti na místní dostupnosti se v případě závažných krvácení má zvážit konzultace odborníka na koagulaci.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, přímé inhibitory trombinu, ATC kód: B01AE07.

#### Mechanismus účinku

Dabigatran-etexilát je malá molekula proléčiva, která nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle vstřebává a v plazmě a v játrech se esterázově katalyzovanou hydrolýzou přeměňuje na dabigatran. Dabigatran je silný, kompetitivní, reverzibilní přímý inhibitor trombinu a je hlavní účinnou látkou v plazmě.

Protože trombin (serinová proteáza) umožňuje přeměnu fibrinogenu na fibrin během koagulační kaskády, jeho inhibice zabraňuje vzniku trombu. Dabigatran inhibuje volný trombin, trombin vázaný na fibrin a trombinem indukovanou agregaci destiček.

#### Farmakodynamické účinky

Studie *in vivo* a *ex vivo* na zvířatech prokázaly antitrombotickou účinnost a antikoagulační aktivitu dabigatranu po intravenózním podání a dabigatran-etexilátu po perorálním podání na různých zvířecích modelech trombózy.

Na základě studií fáze II existuje jasná korelace mezi plazmatickou koncentrací dabigatranu a stupněm antikoagulačního účinku. Dabigatran prodlužuje trombinový čas (TT), ECT a aPTT.

Kalibrovaný kvantitativní dilutovaný test TT (dTT) poskytuje odhad plazmatické koncentrace dabigatranu, který lze porovnat s očekávanými plazmatickými koncentracemi dabigatranu. Pokud kalibrovaný test dTT poskytne výsledek koncentrace dabigatranu v plazmě na hranici kvantifikace nebo pod ní, je třeba zvážit další koagulační test, jako je TT, ECT nebo aPTT.

ECT může poskytnout přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.

Test aPTT je běžně dostupný a poskytuje přibližný údaj o intenzitě antikoagulace dosažené dabigatranem. Test aPTT má však omezenou citlivost a není vhodný pro přesnou kvantifikaci antikoagulačního účinku, zejména při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. Přestože vysoké hodnoty aPTT je třeba interpretovat s opatrností, vysoká hodnota aPTT naznačuje, že pacient je antikoagulován.

Obecně lze předpokládat, že tyto míry antikoagulační aktivity mohou odrážet hladiny dabigatranu a mohou být vodítkem pro hodnocení rizika krvácení, tj. překročení 90. percentilu minimální koncentrace (trough) dabigatranu nebo koagulačního testu, jako je aPTT měřeného v okamžiku minimální koncentrace (prahové hodnoty aPTT viz bod 4.4, tabulka 4), se považuje za spojené se zvýšeným rizikem krvácení.

Ustálený stav (po 3. dni) geometrického průměru maximální plazmatické koncentrace dabigatranu, měřeného přibližně za 2 hodiny po podání 220 mg dabigatran-etexilátu, byl 70,8 ng/ml s rozmezím 35,2-162 ng/ml (25.-75. percentilové rozmezí). Geometrický průměr minimálních koncentrací dabigatranu, měřený na konci dávkovacího intervalu (tj. 24 hodin po podání dávky 220 mg dabigatranu), byl v průměru 22,0 ng/ml s rozmezím 13,0-35,7 ng/ml (rozmezí 25–75. percentilu).

Ve specializované studii výhradně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu, CrCL 30- 50 ml/min) léčených dabigatran-etexilátem 150 mg jednou denně byla geometrická průměrná minimální koncentrace dabigatranu měřená na konci dávkovacího intervalu 47,5 ng/ml s rozmezím 29,6- 72,2 ng/ml (25.-75. percentilové rozmezí).

U pacientů léčených k prevenci VTE po operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu dávkou 220 mg dabigatran-etexilátu jednou denně,

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu byl 67 ng/ml, měřeno v okamžiku minimální koncentrace (20- 28 hodin po předchozí dávce) (viz bod 4.4 a 4.9),
- 90. percentil aPTT v okamžiku minimální koncentrace (20- 28 hodin po předchozí dávce) byl 51 sekund, což by představovalo 1,3násobek horní hranice normy.

U pacientů léčených z důvodu prevence VTE po operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu dávkou 220 mg dabigatran-etexilátu jednou denně nebyla ECT měřena.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Etnický původ*

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní etnické rozdíly mezi bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci a Číňany.

##### Klinické studie profylaxe VTE po operaci velké kloubní náhrady

Ve dvou velkých randomizovaných, paralelně probíhajících, dvojitě zaslepených, dávku potvrzujících studiích dostávali pacienti podstupující plánovanou velkou ortopedickou operaci (jedna pro operaci náhrady kolenního kloubu a jedna pro operaci náhrady kyčelního kloubu) 75 mg nebo 110 mg dabigatran-etexilátu během 1- 4 hodin po operaci a následně 150 mg nebo 220 mg jednou denně, když byla zajištěna hemostáza, nebo enoxaparin 40 mg den před operací a následně denně.

Ve studii RE-MODEL (náhrada kolenního kloubu) trvala léčba 6-10 dní a ve studii RE-NOVATE (náhrada kyčelního kloubu) 28-35 dní. Celkem bylo léčeno 2 076 pacientů (koleno), resp. 3 494 pacientů (kyčel).

Primárním cílovým parametrem obou studií byl souhrn celkového výskytu VTE (včetně plicní embolie (PE), proximální a distální hluboké žilní trombózy (DVT), ať už symptomatické nebo asymptomatické, zjištěné při rutinní venografii) a mortality ze všech příčin. Kompozit závažné VTE (včetně PE a proximální DVT, ať už symptomatické nebo asymptomatické, zjištěné rutinní venografií) a mortality související s VTE představoval sekundární cílový parametr a je považován za klinicky významnější.

Výsledky obou studií ukázaly, že antitrombotický účinek dabigatran-etexilátu v dávce 220 mg a 150 mg nebyl statisticky nižší než účinek enoxaparinu na celkovou VTE a mortalitu ze všech příčin. Bodový odhad incidence závažné VTE a mortality související s VTE byl u dávky 150 mg mírně horší než u enoxaparinu (tabulka 13). Lepší výsledky byly pozorovány u dávky 220 mg, kde byl bodový odhad výskytu závažné VTE mírně lepší než u enoxaparinu (tabulka 13).

Klinické studie byly provedeny na populaci pacientů s průměrným věkem > 65 let.

V klinických studiích fáze 3 nebyly zjištěny žádné rozdíly v údajích o účinnosti a bezpečnosti mezi muži a ženami.

Ve studovaném souboru pacientů RE-MODEL a RE-NOVATE (5 539 léčených pacientů) trpělo 51% pacientů souběžnou hypertenzí, 9% pacientů souběžným diabetem, 9% pacientů souběžnou ischemickou

chorobou srdeční a 20% pacientů mělo v anamnéze žilní nedostatečnost. Žádné z těchto onemocnění nemělo vliv na účinky dabigatranu na prevenci VTE nebo na míru krvácení.

Údaje pro hlavní cílový parametr VTE a mortalitu související s VTE byly homogenní s ohledem na primární cílový parametr účinnosti a jsou uvedeny v tabulce 13.

Údaje o celkové VTE a úmrtnosti ze všech příčin jsou uvedeny v tabulce 14. Údaje pro vyhodnocené cílové parametry závažného krvácení jsou uvedeny v tabulce 15 níže.

**Tabulka 13: Analýza závažné VTE a úmrtnosti související s VTE během léčebného období ve studiích ortopedických operací RE-MODEL a RE-NOVATE.**

Klinické hodnocení	Dabigatran-etexilát 220 mg	Dabigatran-etexilát 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (kyčel)			
n	909	888	917
Výskyt (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Poměr rizika oproti enoxaparinu	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (koleno)			
n	506	527	511
Výskyt (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Poměr rizika oproti enoxaparinu	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

**Tabulka 14: Analýza celkového počtu VTE a úmrtnosti ze všech příčin během léčebného období ve studiích ortopedických operací RE-NOVATE a RE-MODEL.**

Klinické hodnocení	Dabigatran-etexilát 220 mg	Dabigatran-etexilát 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (kyčel)			
n	880	874	897
Výskyt (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Poměr rizika oproti enoxaparinu	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (koleno)			
n	503	526	512
Výskyt (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Poměr rizika oproti enoxaparinu	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

**Tabulka 15: Závažné krvácivé příhody podle druhu léčby v jednotlivých studiích RE-MODEL a RE-NOVATE.**

Klinické hodnocení	Dabigatran-etexilát 220 mg	Dabigatran-etexilát 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (kyčel)			
Léčení pacienti N	1 146	1 163	1 154
Počet MBE n(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koleno)			
Léčení pacienti N	679	703	694

Počet MBE n(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)
-------------------	----------	---------	---------

### *Klinické studie prevence tromboembolie u pacientů s protetickými srdečními chlopněmi*

Studie fáze II zkoumala dabigatran-etexilát a warfarin u celkem 252 pacientů s nedávnou operací mechanické náhrady chlopně (tj. v rámci současného pobytu v nemocnici) a u pacientů, kterým byla mechanická náhrada srdeční chlopně provedena před více než třemi měsíci. U dabigatran-etexilátu bylo pozorováno více tromboembolických příhod (především cévní mozkové příhody a symptomatická/asymptomatická trombóza protetické chlopně) a více krvácivých příhod než u warfarinu. U pacientů v časném pooperačním období se závažné krvácení projevovalo převážně jako hemoragické perikardiální výpotky, a to konkrétně u pacientů, kteří začali užívat dabigatran-etexilát časně (tj. 3. den) po operaci náhrady srdeční chlopně (viz bod 4.3).

### Pediatrická populace

#### Klinické studie v profylaxi VTE po operaci velké kloubní náhrady

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s dabigatran-etexilátem u všech podskupin pediatrické populace v prevenci tromboembolických příhod pro indikaci primární prevence VTE u pacientů, kteří podstoupili plánovanou operaci totální náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

#### Léčba VTE a prevence opakované VTE u pediatrických pacientů

Studie DIVERSITY byla provedena s cílem prokázat účinnost a bezpečnost dabigatran-etexilátu ve srovnání se standardní léčbou (*standard of care*, SOC) při léčbě VTE u pediatrických pacientů od narození do věku méně než 18 let. Studie byla koncipována jako otevřená, randomizovaná, paralelní, non-inferiorní studie. Zařazení pacienti byli randomizováni podle schématu 2:1 buď k dabigatran-etexilátu ve vhodné lékové formě odpovídající věku (tobolky, obalené granule nebo perorální roztok) (dávky přizpůsobené věku a tělesné hmotnosti), nebo k SOC sestávající z nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo antagonistů vitamínu K (VKA) nebo fondaparinuxu (1 pacient ve věku 12 let). Primárním cílovým parametrem byl složený cílový parametr pacientů s úplným rozpuštěním trombu, bez recidivy VTE a bez úmrtí v souvislosti s VTE. Vylučovací kritéria zahrnovala aktivní meningitidu, encefalitidu a intrakraniální absces.

Celkem bylo randomizováno 267 pacientů. Z nich bylo 176 pacientů léčeno dabigatran-etexilátem a 90 pacientů podle SOC (1 randomizovaný pacient nebyl léčen). Celkem 168 pacientů bylo ve věku 12 až méně než 18 let, 64 pacientů ve věku 2 až méně než 12 let a 35 pacientů bylo mladších než 2 roky.

Z 267 randomizovaných pacientů splnilo 81 pacientů (45,8%) ve skupině s dabigatran-etexilátem a 38 pacientů (42,2%) ve skupině se SOC kritéria pro složený primární cílový parametr (úplné rozpuštění trombu, nepřítomnost recidivy VTE a nulová mortalita související s VTE). Odpovídající rozdíl ve výskytu prokázal non-inferioritu dabigatran-etexilátu oproti SOC. Konzistentní výsledky byly obecně pozorovány také napříč podskupinami: nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v účinku léčby pro podskupiny podle věku, pohlaví, regionu a přítomnosti určitých rizikových faktorů. Pro 3 různé věkové skupiny byly podíly pacientů, kteří dosáhli primárního cílového parametru účinnosti ve skupinách s dabigatran-etexilátem a SOC, 13/22 (59,1%) a 7/13 (53,8%) pro pacienty od narození do < 2 let, 21/43 (48,8%) a 12/21 (57,1%) pro pacienty ve věku 2 až < 12 let, a 47/112 (42,0%) a 19/56 (33,9%) pro pacienty ve věku 12 až < 18 let.

Závažná krvácení byla hlášena u 4 pacientů (2,3%) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 2 pacientů (2,2%) ve skupině se SOC. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v době do první závažné krvácivé příhody. Třicet osm pacientů (21,6%) ve skupině s dabigatran-etexilátem a 22 pacientů (24,4%) ve skupině se SOC mělo jakoukoli hodnocenou krvácivou příhodu, většina z nich byla klasifikována jako méně závažná. Kombinovaný cílový parametr, tj. adjudikovaná závažná krvácivá příhoda (MBE) nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení (CRNM) (při léčbě), byl hlášen u 6 (3,4%) pacientů ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 3 (3,3%) pacientů ve skupině SOC.

Byla provedena otevřená, jednoramenná bezpečnostní prospektivní kohortová multicentrická studie fáze

III (1160.108) s cílem posoudit bezpečnost dabigatran-etexilátu pro prevenci opakované VTE u pediatrických pacientů od narození do méně než 18 let. Do studie mohli být zařazeni pacienti, kteří vyžadovali další antikoagulaci z důvodu přítomnosti klinického rizikového faktoru po ukončení úvodní léčby potvrzené VTE (po dobu nejméně 3 měsíců) nebo po ukončení studie DIVERSITY. Vhodní pacienti dostávali věkově a hmotnostně přizpůsobené dávky dabigatran-etexilátu ve vhodné lékové formě odpovídající věku (tobolky, obalené granule nebo perorální roztok) až do vymizení klinického rizikového faktoru nebo maximálně 12 měsíců. Primární cílové parametry studie zahrnovaly recidivu VTE, velké a malé krvácivé příhody a úmrtnost (celkovou a související s trombotickými nebo tromboembolickými příhodami) po 6 a 12 měsících. Výsledné události byly hodnoceny nezávislou zaslepenou rozhodovací komisí.

Celkem se do studie zapojilo 214 pacientů; z toho 162 pacientů ve věkové skupině 1 (od 12 do méně než 18 let), 43 pacientů ve věkové skupině 2 (od 2 do méně než 12 let) a 9 pacientů ve věkové skupině 3 (od narození do méně než 2 let). Během období léčby se u 3 pacientů (1,4%) během prvních 12 měsíců po zahájení léčby vyskytla potvrzená recidiva VTE. Potvrzené krvácivé příhody během léčebného období byly v prvních 12 měsících hlášeny u 48 pacientů (22,5%). Většina krvácivých příhod byla nezávažná. U 3 pacientů (1,4%) se během prvních 12 měsíců vyskytla závažná krvácivá příhoda potvrzená při posouzení. U 3 pacientů (1,4%) bylo během prvních 12 měsíců hlášeno CRNM krvácení potvrzené při posouzení. K žádnému úmrtí při léčbě nedošlo. Během období léčby se u 3 pacientů (1,4%) během prvních 12 měsíců objevil posttrombotický syndrom (PTS) nebo došlo ke zhoršení PTS.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle a úplně přeměňuje na dabigatran, který je v plazmě aktivní formou. Převažující metabolickou reakcí je štěpení proléčiva dabigatran-etexilátu esterázově katalyzovanou hydrolýzou na aktivní dabigatran. Absolutní biologická dostupnost dabigatranu po perorálním podání dabigatran-etexilátu byla přibližně 6,5%. Po perorálním podání dabigatran-etexilátu zdravým dobrovolníkům je farmakokinetický profil dabigatranu v plazmě charakterizován rychlým nárůstem plazmatických koncentrací s  $C_{max}$  dosaženou během 0,5 a 2,0 hodiny po podání.

### Absorpce

Studie hodnotící pooperační absorpci dabigatran-etexilátu, za 1-3 hodiny po operaci, prokázala relativně pomalou absorpci ve srovnání s absorpcí u zdravých dobrovolníků, která vykazovala plynulý profil plazmatické koncentrace v čase bez vysokých maximálních plazmatických koncentrací. Vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo za 6 hodin po podání v pooperačním období v důsledku přispívajících faktorů, jako je anestezie, gastrointestinální paréza a chirurgické účinky nezávislé na perorální lékové formě léčivého přípravku. V další studii bylo prokázáno, že pomalá a opožděná absorpce je obvykle přítomna pouze v den operace. V dalších dnech je absorpce dabigatranu rychlá s vrcholovými plazmatickými koncentracemi dosaženými za 2 hodiny po podání léčivého přípravku.

Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost dabigatran-etexilátu, ale zpožďuje dobu dosažení maximálních plazmatických koncentrací o 2 hodiny.

$C_{max}$  a AUC byly úměrné dávce.

Biologická dostupnost po perorálním podání může být zvýšena o 75% po podání jedné dávky a o 37% v ustáleném stavu ve srovnání s referenčním složením tobolek, pokud jsou pelety užívány bez obalu tobolek z hypromelózy (HPMC). Proto má být při klinickém použití vždy zachována celistvost tobolek HPMC, aby se zabránilo neúmyslnému zvýšení biologické dostupnosti dabigatran-etexilátu (viz bod 4.2).

### Distribuce

Byla pozorována nízká (34-35%), na koncentraci nezávislá vazba dabigatranu na lidské plazmatické bílkoviny. Distribuční objem dabigatranu 60-70 l převyšoval objem celkové tělesné vody, což svědčí o středně silné tkáňové distribuci dabigatranu.

### Biotransformace

Metabolismus a vylučování dabigatranu byly studovány po podání jedné intravenózní dávky



radioaktivně značeného dabigatranu u zdravých mužů. Po intravenózní dávce byla radioaktivita dabigatranu vyloučena především močí (85%). Vylučování stolicí představovalo 6% podané dávky. Obnova celkové radioaktivity se pohybovala v rozmezí 88-94% podané dávky do 168 hodin po podání dávky.

Dabigatran podléhá konjugaci za vzniku farmakologicky aktivních acylglukuronidů. Existují čtyři polohové izomery, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglukuronid, z nichž každý tvoří méně než 10% celkového množství dabigatranu v plazmě. Stopy ostatních metabolitů byly detekovatelné pouze vysoce citlivými analytickými metodami. Dabigatran se vylučuje především v nezměněné formě močí, a to rychlostí přibližně 100 ml/min odpovídající rychlosti glomerulární filtrace.

### Eliminace

Plazmatické koncentrace dabigatranu vykazovaly u zdravých starších osob biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 11 hodin. Po více dávkách byl pozorován terminální poločas přibližně 12-14 hodin. Poločas byl nezávislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, jak je uvedeno v tabulce 16.

### Zvláštní populace

#### *Renální insuficience*

Ve studiích fáze I je expozice (AUC) dabigatranu po perorálním podání dabigatran-etexilátu přibližně 2,7násobně vyšší u dospělých dobrovolníků se středně těžkou renální insuficiencí (CrCL mezi 30 a 50 ml/min) než u dobrovolníků bez renální insuficience.

U malého počtu dospělých dobrovolníků s těžkou renální insuficiencí (CrCL 10- 30 ml/min) byla expozice (AUC) dabigatranu přibližně 6násobně vyšší a poločas přibližně 2násobně delší než u populace bez renální insuficience (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

**Tabulka 16: Poločas celkového dabigatranu u zdravých osob a osob s poruchou funkce ledvin.**

Glomerulární filtrace (CrCL) [ml/min]	g průměr (gCV%; rozsah) poločas [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)

Kromě toho byla expozice dabigatranu (nejnižší a na vrcholu) hodnocena v prospektivní otevřené randomizované farmakokinetické studii u pacientů s NVAF s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako clearance kreatininu [CrCl] 15- 30 ml/min), kteří dostávali dabigatran-etexilát v dávce 75 mg dvakrát denně. Tento režim vedl ke geometrickému průměru minimální koncentrace 155 ng/ml (gCV 76,9%) měřené bezprostředně před podáním další dávky a ke geometrickému průměru vrcholové koncentrace 202 ng/ml (gCV 70,6%) měřené dvě hodiny po podání poslední dávky.

Clearance dabigatranu hemodialýzou byla zkoumána u 7 dospělých pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin (ESRD) bez fibrilace síní. Dialýza byla prováděna při rychlosti průtoku dialyzátu 700 ml/min, čtyřhodinové délce trvání a průtoku krve buď 200 ml/min, nebo 350-390 ml/min. To vedlo k odstranění 50%, resp. 60% koncentrace dabigatranu. Množství látky odstraněné dialýzou je úměrné rychlosti průtoku krve až do rychlosti průtoku krve 300 ml/min. Antikoagulační aktivita dabigatranu klesala s klesajícími plazmatickými koncentracemi a vztah FK/FD nebyl tímto postupem ovlivněn.

#### *Starší pacienti*

Specifické farmakokinetické studie fáze I se staršími subjekty ukázaly zvýšení AUC o 40 až 60% a  $C_{max}$  o více než 25% ve srovnání s mladými subjekty.

Vliv věku na expozici dabigatranu byl potvrzen ve studii RE-LY s přibližně o 31% vyšší minimální koncentrací u osob  $\geq 75$  let a přibližně o 22% nižší minimální koncentrací u osob  $< 65$  let ve srovnání s osobami mezi 65 a 75 lety (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

U 12 dospělých osob se středně těžkou jaterní insuficiencí (skóre B podle Childa a Pugh) nebyla pozorována žádná změna expozice dabigatranu ve srovnání s 12 kontrolními osobami (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Tělesná hmotnost*

U dospělých pacientů s tělesnou hmotností  $> 100$  kg byly minimální koncentrace dabigatranu přibližně o 20% nižší než u pacientů s tělesnou hmotností 50- 100 kg. Většina (80,8%) subjektů byla v kategorii  $\geq 50$  kg a  $< 100$  kg, přičemž nebyl zjištěn žádný jasný rozdíl (viz body 4.2 a 4.4). U dospělých pacientů s tělesnou hmotností  $< 50$  kg jsou k dispozici omezené klinické údaje.

#### *Pohlaví*

Expozice léčivé látky ve studiích primární prevence VTE byla přibližně o 40% až 50% vyšší u žen a není doporučena žádná úprava dávky.

#### *Etnický původ*

Mezi pacienty kavkazské, afroamerické, hispánské, japonské a čínské rasy nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice dabigatranu.

#### *Pediatrická populace*

Perorální podání dabigatran-etexilátu podle protokolů definovaného dávkovacího algoritmu vedlo k expozici v rozmezí pozorovaném u dospělých s DVT / PE. Na základě souhrnné analýzy farmakokinetických údajů studií DIVERSITY a 1160.108 byly pozorované geometrické průměrné minimální expozice 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml a 99,1 ng/ml u pediatrických pacientů s VTE ve věku 0 až  $< 2$ - let, 2 až  $< 12$  let a 12 až  $< 18$  let.

#### Farmakokinetické interakce

Interakční studie *in vitro* neprokázaly žádnou inhibici nebo indukci hlavních izoenzymů cytochromu P450. To potvrdily i studie *in vivo* se zdravými dobrovolníky, u nichž se neprokázaly žádné interakce mezi touto léčbou a následujícími léčivými látkami: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (interakce s transportérem P-gp) a diklofenak (CYP2C9).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje neodhalují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity.

Účinky pozorované ve studiích toxicity po opakovaném podání byly způsobeny nadměrným farmakodynamickým účinkem dabigatranu.

Byl pozorován vliv na plodnost samic v podobě snížení počtu implantací a zvýšení preimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (5násobek plazmatické expozice u pacientů). Při dávkách, které byly toxické pro matky (5 až 10násobek plazmatické hladiny expozice u pacientů), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení tělesné hmotnosti a životaschopnosti plodu spolu se zvýšením variability plodu. V pre- a postnatální studii bylo pozorováno zvýšení úmrtnosti plodů při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické hladině expozice 4násobně vyšší než byla pozorována u

pacientů).

Ve studii juvenilní toxicity provedené na potkanech Han Wistar byla úmrtnost spojena s krvácením při podobných expozicích, při kterých bylo krvácení pozorováno u dospělých zvířat. U dospělých i mladých potkanů se má za to, že mortalita souvisí s nadměrnou farmakologickou aktivitou dabigatranu ve spojení s působením mechanických sil během podávání a při manipulaci. Údaje ze studie toxicity u juvenilních zvířat nenaznačily zvýšenou citlivost na toxicitu ani žádnou toxicitu specifickou pro juvenilní zvířata.

V celoživotních toxikologických studiích na potkanech a myších nebyl prokázán tumorigenní potenciál dabigatranu až do maximálních dávek 200 mg/kg.

Dabigatran, aktivní část dabigatran-etexilát-mesilátu, přetrvává v životním prostředí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Kyselina vinná  
Hyprolóza  
Mastek  
Hypromelóza

#### Obal tobolky

Chlorid draselný  
Karagenan  
Oxid titaničitý (E171)  
Hypromelóza

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

18 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

#### Blistr

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Blistr

OPA-Al-PVC/Al blistr obsahující 10, 30 nebo 60 tvrdých tobolek.

OPA-Al-PVC/Al jednodávkové perforované blistry obsahující 10 x 1, 30 x 1 a 60 x 1 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být uvedeny všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ŠPANĚLSKO

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1769/001  
EU/1/23/1769/002  
EU/1/23/1769/003  
EU/1/23/1769/004  
EU/1/23/1769/005  
EU/1/23/1769/006

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19 Únor 2024  
Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 110 mg dabigatran-etexilátu (jako dabigatran-etexilát-mesilát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrdá tobolka velikosti 1 (přibližně 19 mm), se světle modrým neprůhledným víčkem a světle modrým neprůhledným tělem, vyplněná bílými až nažloutlými peletami.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Primární prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili plánovanou operaci totální náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu.

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk  $\geq 75$  let; srdeční selhání (třída NYHA  $\geq$  II); diabetes mellitus; hypertenze.

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence jejich opakování.  
DVT a PE u dospělých.

Léčba VTE a prevence recidivy VTE u pediatrických pacientů od narození do méně než 18 let věku.

Dávkovací formy vhodné pro daný věk viz bod 4.2.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dabigatran etexilate Leon Farma tobolky mohou užívat dospělí a pediatrickí pacienti ve věku 8 let a starší, kteří jsou schopni polykat tobolky vcelku. Dávka uvedená v příslušné dávkovací tabulce přípravku má být předepsána na základě tělesné hmotnosti a věku dítěte.

Pro léčbu dětí mladších 8 let jsou na trhu k dispozici další věkově vhodné lékové formy:

- Pro podávání této populaci mohou být vhodnější jiné lékové formy, např. obalené granule, které lze použít u dětí mladších 12 let, jakmile je dítě schopno polykat měkkou stravu.
- Jiné lékové formy, jako je prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok, se mají používat pouze u dětí mladších než 1 rok.

#### *Primární prevence VTE v ortopedické chirurgii*

Doporučené dávky dabigatran-etexilátu a délka léčby pro primární prevenci VTE v ortopedické chirurgii jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1: Doporučené dávky a délka léčby pro primární prevenci VTE v ortopedické chirurgii.**

	Zahájení léčby v den operace za 1- 4 hodiny po dokončení operace	Udržovací dávka začíná první den po operaci	Doba trvání udržovací dávky
Pacienti po elektivní náhradě kolenního kloubu	jedna tobolka 110 mg dabigatran-etexilátu	220 mg dabigatran-etexilátu jednou denně ve formě 2 tobolek po 110 mg	10 dní
Pacienti po elektivní náhradě kyčelního kloubu			28- 35 dní
<b><u>Doporučené snížení dávky</u></b>			
Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCL) 30- 50 ml/min)	jedna tobolka 75 mg dabigatran-etexilátu	150 mg dabigatran-etexilátu jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg	10 dní (operace kolenního kloubu) nebo 28- 35 dní (operace kyčelního kloubu).
Pacienti, kteří dostávají souběžně verapamil*, amiodaron, chinidin			
Pacienti ve věku 75 let a více			

\*U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin současně léčených verapamilem viz Zvláštní populace.

U obou operací, pokud není zajištěna hemostáza, je třeba zahájení léčby odložit. Pokud není léčba zahájena v den operace, má být zahájena léčba 2 tobolkami jednou denně.

#### *Hodnocení funkce ledvin před léčbou dabigatran-etexilátem a během ní*

U všech pacientů a zejména u starších osob (> 75 let), protože v této věkové skupině může být častá porucha funkce ledvin:

- Před zahájením léčby dabigatran-etexilátem je třeba posoudit funkci ledvin výpočtem clearance kreatininu (CrCL), aby se vyloučili pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).
- Při podezření na zhoršení renálních funkcí během léčby (např. hypovolémie, dehydratace a v případě současného užívání některých léčivých přípravků) je třeba posoudit také funkci ledvin.

K odhadu funkce ledvin (CrCL v ml/min) se používá Cockcroftova-Gaultova metoda.

#### *Vynechaná dávka*

Doporučuje se pokračovat ve zbývajících denních dávkách dabigatran-etexilátu ve stejnou dobu následující den.

Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradily vynechané jednotlivé dávky.

#### *Ukončení podávání dabigatran-etexilátu*

Léčba dabigatran-etexilátem nemá být přerušena bez lékařského doporučení. Pacienti mají být poučeni, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, pokud se u nich objeví gastrointestinální příznaky, jako je dyspepsie (viz bod 4.8).

## Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulancia:

S převodem z dabigatran-etexilátu na parenterální antikoagulans se doporučuje počkat 24 hodin po podání poslední dávky dabigatran-etexilátu (viz bod 4.5).

Z parenterálního antikoagulancia na dabigatran-etexilát:

Parenterální antikoagulans má být vysazeno a dabigatran-etexilát má být nasazen 0- 2 hodiny před dobou, kdy měla být podána další dávka alternativní léčby, nebo v době ukončení léčby v případě kontinuální léčby (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin (UFH)) (viz bod 4.5).

## Zvláštní populace

### *Porucha funkce ledvin*

Léčba dabigatran-etexilátem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min) je kontraindikována (viz bod 4.3).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30- 50 ml/min) se doporučuje snížení dávky. (viz tabulka 1 výše a body 4.4 a 5.1).

*Současné užívání dabigatran-etexilátu s mírnými až středně silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), tj. amiodaronem, chinidinem nebo verapamilem.*

Dávkování má být sníženo podle tabulky 1 (viz také body 4.4 a 4.5). V této situaci se dabigatran-etexilát a tyto léčivé přípravky mají užívat současně.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a současně léčených verapamilem je třeba zvážit snížení dávky dabigatran-etexilátu na 75 mg denně (viz body 4.4 a 4.5).

### *Starší osoby*

U starších pacientů > 75 let se doporučuje snížení dávky (viz tabulka 1 výše a body 4.4 a 5.1).

### *Tělesná hmotnost*

Klinické zkušenosti u pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg nebo > 110 kg při doporučeném dávkování jsou velmi omezené. Vzhledem k dostupným klinickým a kinetickým údajům není nutná žádná úprava (viz bod 5.2), ale doporučuje se pečlivé klinické sledování (viz bod 4.4).

### *Pohlaví*

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

### *Pediatrická populace*

V pediatrické populaci není použití dabigatran-etexilátu v indikaci primární prevence VTE u pacientů, kteří podstoupili plánovanou operaci totální náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu, relevantní.

## Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)

## Léčba hluboké žilní trombózy a PE a prevence opakované hluboké žilní trombózy a PE u dospělých (DVT/PE)

Doporučené dávky dabigatran-etexilátu v indikacích SPAF, DVT a PE jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2: Doporučené dávky pro SPAF, DVT a PE.**

	Doporučená dávka
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)	300 mg dabigatran-etexilátu užívaného jako jedna 150 mg tobolka dvakrát denně
Léčba hluboké žilní trombózy a PE a prevence opakovaných DVT a PE u dospělých pacientů (DVT/PE)	300 mg dabigatran-etexilátu užívaného ve formě jedné 150 mg tobolky dvakrát denně po léčbě parenterálním antikoagulanciem, která trvala nejméně 5 dnů.
<b><i>Doporučené snížení dávky</i></b>	
Pacienti ve věku $\geq 80$ let	denní dávka 220 mg dabigatran-etexilátu užívaná jako jedna 110 mg tobolka dvakrát denně.
Pacienti, kteří současně dostávají verapamil	
<b><i>Snížení dávky ke zvažení</i></b>	
Pacienti mezi 75 a 80 lety-	denní dávka dabigatran-etexilátu 300 mg nebo 220 mg má být zvolena na základě individuálního posouzení tromboembolického rizika a rizika krvácení.
Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30- 50 ml/min)	
Pacienti s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem	
Ostatní pacienti se zvýšeným rizikem krvácení	

U indikace DVT/PE je doporučení pro použití 220 mg dabigatran-etexilátu, užívaného v jedné 110 mg tobolce dvakrát denně, založeno na farmakokinetických a farmakodynamických analýzách a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno. Viz dále níže a body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2.

V případě nesnášenlivosti dabigatran-etexilátu mají být pacienti poučeni, aby se neprodleně poradili se svým ošetřujícím lékařem, aby mohli být převedeni na jiné přijatelné možnosti léčby prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie spojené s fibrilací síní nebo DVT/PE.

#### *Hodnocení funkce ledvin před léčbou dabigatran-etexilátem a během ní*

U všech pacientů a zejména u starších osob ( $> 75$  let), protože v této věkové skupině může být častá porucha funkce ledvin:

- Před zahájením léčby dabigatran-etexilátem je třeba posoudit funkci ledvin výpočtem clearance kreatininu (CrCL), aby se vyloučili pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj.  $CrCL < 30$  ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).
- Při podezření na zhoršení renálních funkcí během léčby (např. hypovolémie, dehydratace a v případě současného užívání některých léčivých přípravků) je třeba rovněž posoudit funkci ledvin.

Další požadavky u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů starších 75 let:

- Během léčby dabigatran-etexilátem má být funkce ledvin hodnocena nejméně jednou ročně nebo častěji podle potřeby v určitých klinických situacích, kdy existuje podezření, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a v případě souběžného užívání některých léčivých přípravků).

K odhadu funkce ledvin (CrCL v ml/min) se používá metoda dle Cockcroft-Gaulta.



### *Délka používání*

Délka užívání dabigatran-etexilátu v indikacích SPAF, DVT a PE je uvedena v tabulce 3.

**Tabulka 3: Délka užívání u SPAF a DVT/PE.**

<b>Indikace</b>	<b>Délka používání</b>
SPAF	Terapie má pokračovat dlouhodobě.
DVT/PE	Délka léčby má být individualizována po pečlivém zhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4).  Krátkodobá léčba (nejméně 3 měsíce) má být založena na přítomnosti přechodných rizikových faktorů (např. nedávná operace, úraz, imobilizace) a delší léčba má být založena na trvalých rizikových faktorech nebo idiopatické DVT či PE.

### *Vynechaná dávka*

Zapomenutou dávku dabigatran-etexilátu lze užít ještě do 6 hodin před následující plánovanou dávkou. Pokud je čas do následující plánované dávky kratší než 6 hodin, je nutno zapomenutou dávku vynechat. Nikdy nesmí být užita dvojnásobná dávka, aby se nahradily vynechané jednotlivé dávky.

### *Ukončení podávání dabigatran-etexilátu*

Léčba dabigatran-etexilátem nemá být přerušena bez lékařského doporučení. Pacienti mají být poučeni, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, pokud se u nich objeví gastrointestinální příznaky, jako je dyspepsie (viz bod 4.8).

### *Převod na jinou léčbu*

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulancia:

S převodem z dabigatran-etexilátu na parenterální antikoagulans se doporučuje počkat 12 hodin po podání poslední dávky dabigatran-etexilátu (viz bod 4.5).

Z parenterálního antikoagulancia na dabigatran-etexilát:

Parenterální antikoagulans má být vysazeno a dabigatran-etexilát má být nasazen 0-2 hodiny před dobou, kdy měla být podána další dávka alternativní léčby, nebo v době ukončení léčby v případě kontinuální léčby (např. intravenózní nefracionovaný heparin (UFH)) (viz bod 4.5).

Z léčby dabigatran-etexilátem na antagonisty vitamínu K (VKA):

Doba zahájení podávání VKA má být upravena na základě CrCL takto:

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, VKA má být nasazena 3 dny před ukončením podávání dabigatran-etexilátu.
- CrCL  $\geq$  30- < 50 ml/min, VKA má být nasazena 2 dny před ukončením podávání dabigatran-etexilátu.

Protože dabigatran-etexilát může ovlivnit mezinárodní normalizovaný poměr (INR), bude INR lépe odrážet účinek VKA až po vysazení dabigatran-etexilátu po dobu nejméně 2 dnů. Do té doby je třeba hodnoty INR interpretovat s opatrností.

Z léčby VKA na dabigatran-etexilát:

Podávání VKA má být ukončeno. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile je INR < 2,0.

### *Kardioverze (SPAF)*

Pacienti mohou během kardioverze zůstat na dabigatran-etexilátu.

### *Katetrová ablace fibrilace síní (SPAF)*

Pro léčbu dabigatran-etexilátem v dávce 110 mg dvakrát denně nejsou k dispozici žádné údaje.

### *Perkutánní koronární intervence (PCI) se stentováním (SPAF)*

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupí PCI se stentováním, mohou být léčeni pomocí dabigatran-etexilátu v kombinaci s protidestičkovými léky po dosažení hemostázy (viz bod 5.1).

### Zvláštní populace

#### *Starší osoby*

Úpravy dávek u této populace viz tabulka 2 výše.

#### *Pacienti s rizikem krvácení*

Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2) mají být pečlivě klinicky sledováni (hledat známky krvácení nebo anémie). O úpravě dávky má rozhodnout lékař po posouzení potenciálního přínosu a rizika pro konkrétního pacienta (viz tabulka 2 výše). Koagulační test (viz bod 4.4) může pomoci identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí dabigatranu. Pokud je u pacientů s vysokým rizikem krvácení zjištěna nadměrná expozice dabigatranu, doporučuje se snížená dávka 220 mg užívaná jako jedna 110 mg tobolka dvakrát denně. Při výskytu klinicky relevantního krvácení je třeba léčbu přerušit.

U osob s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem lze zvážit snížení dávky vzhledem ke zvýšenému riziku závažného gastrointestinálního krvácení (viz tabulka 2 výše a bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Léčba dabigatran-etexilátem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) je kontraindikována (viz bod 4.3).

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCL } 50- \leq 80 \text{ ml/min}$ ) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCL } 30- 50 \text{ ml/min}$ ) je doporučená dávka dabigatran-etexilátu rovněž 300 mg užívaná jako jedna 150 mg tobolka dvakrát denně. U pacientů s vysokým rizikem krvácení je však třeba zvážit snížení dávky dabigatran-etexilátu na 220 mg užívaných jako jedna 110 mg tobolka dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pečlivý klinický dohled.

*Současné užívání dabigatran-etexilátu s mírnými až středně silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), tj. amiodaronem, chinidinem nebo verapamilem.*

Při současném užívání amiodaronu nebo chinidinu není nutná úprava dávky (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

U pacientů, kteří současně dostávají verapamil, se doporučuje snížení dávky (viz tabulka 2 výše a body 4.4 a 4.5). V této situaci se dabigatran-etexilát a verapamil mají užívat současně.

#### *Tělesná hmotnost*

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2), ale u pacientů s tělesnou hmotností  $< 50 \text{ kg}$  se doporučuje pečlivé klinické sledování (viz bod 4.4).

## Pohlaví

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

## Pediatrická populace

V pediatrické populaci není použití dabigatran-etexilátu v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF.

### Léčba VTE a prevence opakované VTE u pediatrických pacientů

Léčba VTE u pediatrických pacientů má být zahájena po léčbě parenterálním antikoagulanciem, která trvala po dobu nejméně 5 dnů. V prevenci opakované VTE má být léčba zahájena po předchozí léčbě.

Tobolky dabigatran-etexilátu se užívají dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Dávkovací interval má být co nejbližší 12 hodinám.

Doporučená dávka tobolek dabigatran-etexilátu je založena na tělesné hmotnosti a věku pacienta, jak je uvedeno v tabulce 4. Dávku je třeba upravovat podle tělesné hmotnosti a věku v průběhu léčby.

Pro kombinace tělesné hmotnosti a věku, které nejsou uvedeny v dávkovací tabulce, nelze poskytnout žádné doporučení pro dávkování.

**Tabulka 4: Jednotlivá a celková denní dávka dabigatran-etexilátu v miligramech (mg) podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v letech.**

Kombinace tělesné hmotnosti a věku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denní dávka v mg
Tělesná hmotnost v kg	Věk v letech		
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 vyžadující kombinaci více než jedné tobolky:

300 mg: dvě 150 mg tobolky nebo čtyři 75 mg tobolky

260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg tobolka nebo jedna 110 mg a dvě 75 mg tobolky

220 mg: jako dvě 110 mg tobolky

185 mg: jako jedna 75 mg a jedna 110 mg tobolka

150 mg: jako jedna 150 mg tobolka nebo dvě 75 mg tobolky

### Hodnocení funkce ledvin před léčbou a během ní

Před zahájením léčby má být odhadnuta odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) pomocí Schwartzova vzorce (metodu používanou pro hodnocení kreatininu je třeba ověřit v místní laboratoři).

Léčba dabigatran-etexilátem u pediatrických pacientů s eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je kontraindikována (viz bod 4.3).

Pacienti s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mají být léčeni dávkou podle tabulky 4.

Během léčby má být funkce ledvin hodnocena v určitých klinických situacích, kdy existuje podezření, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. při hypovolemii, dehydrataci, při podávání některých souběžných léků apod.).

### Délka používání

Délka léčby ať má být individuální na základě posouzení prospěchu a rizika.

### Vynechaná dávka

Zapomenutou dávku dabigatran-etexilátu lze užít ještě do 6 hodin před následující plánovanou dávkou. Pokud je čas do následující plánované dávky kratší než 6 hodin, je nutno zapomenutou dávku vynechat. Nikdy nesmí být užita dvojnásobná dávka, aby se nahradily vynechané jednotlivé dávky.

### Ukončení podávání dabigatran-etexilátu

Léčba dabigatran-etexilátem nemá být přerušena bez lékařského doporučení. Pacienti nebo jejich pečovatelé mají být poučeni, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, pokud se u pacienta objeví gastrointestinální příznaky, jako je dyspepsie (viz bod 4.8).

### Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulancia:

S převodem z dabigatran-etexilátu na parenterální antikoagulans se doporučuje počkat 12 hodin po podání poslední dávky dabigatran-etexilátu (viz bod 4.5).

Z parenterálního antikoagulancia na dabigatran-etexilát:

Parenterální antikoagulans má být vysazeno a dabigatran-etexilát má být nasazen 0- 2 hodiny před dobou, kdy měla být podána další dávka alternativní léčby, nebo v době ukončení léčby v případě kontinuální léčby (např. intravenózní nefracionovaný heparin (UFH)) (viz bod 4.5).

Z léčby dabigatran-etexilátem na antagonisty vitamínu K (VKA):

Pacienti mají začít užívat VKA 3 dny před ukončením podávání dabigatran-etexilátu.

Protože dabigatran-etexilát může ovlivnit mezinárodní normalizovaný poměr (INR), bude INR lépe odrážet účinek VKA až po vysazení dabigatran-etexilátu po dobu nejméně 2 dnů. Do té doby je třeba hodnoty INR interpretovat s opatrností.

Z léčby VKA na dabigatran-etexilát:

Podávání VKA má být ukončeno. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile je INR < 2,0.

### Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k perorálnímu podání.

Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tobolky se mají polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody, aby se usnadnilo jejich podání do žaludku.

Pacienti mají být poučeni, aby tobolku neotevírali, protože to může zvýšit riziko krvácení (viz bod 5.2).

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká porucha funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min) u dospělých pacientů
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pediatrických pacientů
- Aktivní klinicky významné krvácení
- Léze nebo stav, pokud jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. To může zahrnovat současnou nebo nedávnou gastrointestinální ulceraci, přítomnost zhoubných nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávnou operaci mozku, míchy nebo očí, nedávné intrakraniální krvácení, známé nebo předpokládané jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální cévní abnormality.
- Současná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii, např. nefracionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), deriváty heparinu (fondaparinux atd.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban atd.) s výjimkou specifických

okolností Jedná se o změnu antikoagulační léčby (viz bod 4.2), pokud je UFH podáván v dávkách nezbytných k udržení otevřeného centrálního žilního nebo arteriálního katétru nebo pokud je UFH podáván během katetrové ablace pro fibrilaci síní (viz bod 4.5).

- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění, u kterého se očekává, že bude mít vliv na přežití.
- Současná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémový ketokonazol, cyklosporin, itraconazol, dronedaron a fixní kombinace glekaprevir/pibrentasvir (viz bod 4.5).
- Protézy srdečních chlopní vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Riziko krvácení

Dabigatran-etexilát má být používán s opatrností u stavů se zvýšeným rizikem krvácení nebo při současném užívání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu inhibicí agregace krevních destiček. Během léčby může dojít ke krvácení v kterémkoli místě. Nevysvětlitelný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku má vést k pátrání po místě krvácení.

Pro dospělé pacienty v situacích ohrožení života nebo nekontrolovaného krvácení, kdy je zapotřebí rychlé zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu, je k dispozici specifická reverzní látka idarucizumab Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena. Hemodialýza může dabigatran odstranit. U dospělých pacientů jsou dalšími možnostmi čerstvá plná krev nebo čerstvě zmrazená plazma, koncentrát koagulačního faktoru (aktivovaný nebo neaktivovaný), rekombinantní faktor VIIa nebo koncentráty trombocytů (viz také bod 4.9).

V klinických studiích byl dabigatran-etexilát spojen s vyšším výskytem závažného krvácení do gastrointestinálního traktu. Zvýšené riziko bylo pozorováno u starších osob ( $\geq 75$  let) při dávkovacím režimu 150 mg dvakrát denně. Další rizikové faktory (viz také tabulka 5) zahrnují současnou medikaci inhibitory agregace krevních destiček, jako je klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA), nebo nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), a také přítomnost ezofagitidy, gastritidy nebo gastroezofageálního refluxu.

##### *Rizikové faktory*

Tabulka 5 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

**Tabulka 5: Faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.**

	<b>Rizikový faktor</b>
Farmakodynamické a kinetické faktory	Věk $\geq 75$ let
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<b>Hlavní:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Středně těžká porucha funkce ledvin u dospělých pacientů (CrCL 30- 50 ml/min).</li> <li>• Silné inhibitory P-gp (viz bod 4.3 a 4.5)</li> <li>• Mírná až středně závažná ko-medikace inhibitory P-gp (např. amiodaron, verapamil, chinidin a tikagrelor; viz bod 4.5).</li> </ul>
	<b>Vedlejší :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nízká tělesná hmotnost (&lt; 50 kg) u dospělých pacientů</li> </ul>
Farmakodynamické interakce (viz bod 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA a další inhibitory agregace krevních destiček, jako je klopidogrel.</li> <li>• NSAIDs</li> <li>• SSRI nebo SNRI</li> <li>• Další léčivé přípravky, které mohou narušit hemostázu</li> </ul>

Nemoci / postupy se speciálními riziky krvácení	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vrozené nebo získané poruchy srážlivosti krve</li> <li>• Trombocytopenie nebo funkční defekty krevních destiček</li> <li>• Nedávná biopsie, závažné trauma</li> <li>• Bakteriální endokarditida</li> <li>• Ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux</li> </ul>
---	--

U dospělých pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 5.2).

Současné užívání dabigatran-etexilátu s inhibitory P-gp nebylo u pediatrických pacientů studováno, ale může zvýšit riziko krvácení (viz bod 4.5).

#### *Bezpečnostní opatření a řízení rizika, léčba při riziku krvácení*

Ohledně léčby krvácivých komplikací viz také bod 4.9.

#### *Posouzení přínosů a rizik*

Přítomnost lézí, stavů, postupů a/nebo farmakologické léčby (např. NSAID, antiagregancia, SSRI a SNRI, viz bod 4.5), které významně zvyšují riziko závažného krvácení, vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik. Dabigatran-etexilát má být podáván pouze v případě, že přínos převažuje nad riziky krvácení.

U pediatrických pacientů s rizikovými faktory, včetně pacientů s aktivní meningitidou, encefalitidou a intrakraniálním abscesem, jsou k dispozici omezené klinické údaje (viz bod 5.1). U těchto pacientů má být dabigatran-etexilát podáván pouze v případě, že očekávaný přínos převáží nad riziky krvácení.

#### *Pečlivý klinický dohled*

Po celou dobu léčby se doporučuje pečlivé sledování příznaků krvácení nebo anémie, zejména v případě kombinace rizikových faktorů (viz tabulka 5 výše). Zvláštní opatření je třeba při současném podávání dabigatran-etexilátu s verapamilem, amiodaronem, chinidinem nebo klaritromycinem (inhibitory P-gp) a zejména při výskytu krvácení, zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.5).

U pacientů současně léčených NSAID se doporučuje pečlivé sledování příznaků krvácení (viz bod 4.5).

#### *Ukončení podávání dabigatran-etexilátu*

U pacientů, u nichž dojde k akutnímu selhání ledvin, musí být dabigatran-etexilát vysazen (viz také bod 4.3).

Při výskytu závažného krvácení je třeba léčbu přerušit, vyšetřit zdroj krvácení a u dospělých pacientů lze zvážit použití specifického reverzního přípravku (idarucizumabu). Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena. Hemodialýza může dabigatran odstranit.

#### *Použití inhibitorů protonové pumpy*

K prevenci krvácení z trávicího traktu lze zvážit podání inhibitoru protonové pumpy (PPI).

U pediatrických pacientů je při léčbě inhibitory protonové pumpy nutné se řídit místními doporučeními uvedenými v informacích o přípravku.

#### *Laboratorní koagulační parametry*

Ačkoli tento léčivý přípravek obecně nevyžaduje rutinní antikoagulační monitorování, měření antikoagulace související s dabigatranem může být užitečné pro odhalení nadměrně vysoké expozice dabigatranu v přítomnosti dalších rizikových faktorů.

Dilutovaný trombinový čas (dTT), ekarínový čas srážení (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale výsledky mají být interpretovány s opatrností kvůli variabilitě mezi testy (viz bod 5.1). Test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) je u

pacientů užívajících dabigatran-etexilát nespolehlivý a bylo hlášeno falešně pozitivní zvýšení INR. Proto se testy INR nemají provádět.

V tabulce 6 jsou uvedeny prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough) pro dospělé pacienty, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení. Příslušné prahové hodnoty pro pediatrické pacienty nejsou známy (viz bod 5.1).

**Tabulka 6: Prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci pro dospělé pacienty, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení.**

Test (hodnota při minimální koncentraci)	Indikace	
	<b>Primární prevence VTE v ortopedické chirurgii</b>	<b>SPAF a DVT/PE</b>
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-násobek horní hranice normy]	Žádné údaje	> 3
aPTT [x-násobek horní hranice normy]	> 1,3	> 2
INR	Nemá se provádět	Nemá se provádět

#### Použití fibrinolytických léčivých přípravků k léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

Použití fibrinolytických léčivých přípravků k léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody lze zvážit, pokud u pacienta dTT, ECT nebo aPTT nepřekračují horní hranici normy (ULN) podle místního referenčního rozmezí.

#### Chirurgické zákroky a intervence

U pacientů užívajících dabigatran-etexilát, kteří podstupují chirurgické nebo invazivní zákroky, je zvýšené riziko krvácení. Chirurgické zákroky proto mohou vyžadovat dočasné přerušování podávání dabigatran-etexilátu.

Pacienti mohou během kardioverze zůstat na dabigatran-etexilátu. Pro léčbu dabigatran-etexilátem v dávce 110 mg dvakrát denně u pacientů podstupujících katetrovou ablací pro fibrilaci síní nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Při dočasném přerušování léčby z důvodu intervencí je třeba dbát zvýšené opatrnosti a je nutné monitorovat antikoagulancia. Clearance dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí může trvat déle (viz bod 5.2). Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv zákrokem. V takových případech může koagulační test (viz body 4.4 a 5.1) pomoci určit, zda je hemostáza stále narušena.

#### *Naléhavé operace nebo neodkladné zákroky*

Podávání dabigatran-etexilátu má být dočasně přerušeno. V případě potřeby rychlého zvrátí antikoagulačního účinku je pro dospělé pacienty k dispozici specifický reverzní přípravek (idarucizumab) k dabigatranu. Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena. Hemodialýzou lze dabigatran odstranit.

Ukončení léčby dabigatranem vystavuje pacienty trombotickému riziku jejich základního onemocnění. Léčbu dabigatran-etexilátem lze znovu zahájit za 24 hodin po podání idarucizumabu, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo adekvátní hemostázy.

#### *Subkutní operace/intervence*

Podávání dabigatran-etexilátu má být dočasně přerušeno. Operace/intervence má být odložena, pokud je to možné, alespoň na 12 hodin po podání poslední dávky. Pokud nelze operaci odložit, může se zvýšit riziko krvácení. Toto riziko krvácení je třeba zvážit vzhledem k naléhavosti zákroku.

### Elektivní operace

Pokud je to možné, je třeba dabigatran-etexilát vysadit nejméně 24 hodin před invazivními nebo chirurgickými zákroky. U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo u velkých chirurgických zákroků, kde může být vyžadována úplná hemostáza, zvažte vysazení dabigatran-etexilátu 2- 4 dny před operací.

Tabulka 7 shrnuje pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými zákroky u dospělých pacientů.

**Tabulka 7: Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými zákroky u dospělých pacientů.**

Funkce ledvin (CrCL v ml/min)	Odhadovaný poločas (hodin)	Dabigatran-etexilát má být před plánovanou operací vysazen.	
		Vysoké riziko krvácení nebo závažná operace	Standardní riziko
≥ 80	~ 13	2 dny před	24 hodin před
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 dny před	1- 2 dny před
≥ 30- < 50	~ 18	4 dny před	2- 3 dny před (> 48 hodin)

Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými zákroky u pediatrických pacientů jsou shrnuta v tabulce 8.

**Tabulka 8: Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými zákroky u pediatrických pacientů.**

Funkce ledvin (eGFR v ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Přerušení podávání dabigatranu před plánovanou operací
> 80	24 hodin před
50- 80	2 dny před
< 50	Tito pacienti nebyli studováni (viz bod 4.3).

### Spinální anestezie/epidurální anestezie/lumbální punkce

Zákroky, jako je spinální anestezie, mohou vyžadovat úplnou hemostatickou funkci.

Riziko vzniku spinálního nebo epidurálního hematomu se může zvýšit v případě traumatické nebo opakované punkce a při dlouhodobém používání epidurálních katétrů. Po odstranění katétru je třeba dodržet interval nejméně 2 hodin před podáním první dávky dabigatran-etexilátu. Tito pacienti vyžadují časté sledování, zda se u nich neobjeví neurologické příznaky spinálního nebo epidurálního hematomu.

### Pooperační fáze

Léčba dabigatran-etexilátem má být obnovena/zahájena po invazivním zákroku nebo chirurgickém zákroku co nejdříve, pokud to klinická situace dovolí a byla dosažena adekvátní hemostáza.

Pacienti s rizikem krvácení nebo pacienti s rizikem nadměrné expozice, zejména pacienti se sníženou funkcí ledvin (viz také tabulka 5), mají být léčeni s opatrností (viz body 4.4 a 5.1).

### Pacienti s vysokým rizikem chirurgické mortality a s vnitřními rizikovými faktory tromboembolických příhod

U těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu, a proto mají být léčeni s opatrností.

### Operace zlomeniny celkového proximálního femuru



Nejsou k dispozici žádné údaje o použití dabigatran-etexilátu u pacientů podstupujících operaci zlomeniny celkového proximálního femuru. Proto se léčba nedoporučuje.

#### Porucha funkce jater

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy > 2 ULN byli z hlavních studií vyloučeni. U této subpopulace pacientů nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou, a proto se použití dabigatran-etexilátu u této populace nedoporučuje. Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění, u nichž se očekává jakýkoli vliv na přežití, jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

#### Interakce s induktory P-gp

Očekává se, že současné podávání induktorů P-gp povede ke snížení plazmatických koncentrací dabigatranu a je třeba se mu vyhnout (viz body 4.5 a 5.2).

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC) včetně dabigatran-etexilátu se nedoporučují pacientům s anamnézou trombózy, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zejména u pacientů, kteří jsou trojnásobně pozitivní (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2- glykoproteinu I), by léčba DOACs mohla být spojena se zvýšeným výskytem rekurentní trombotické příhody ve srovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

#### Infarkt myokardu (MI)

Ve studii fáze III RE-LY (SPAF, viz bod 5.1) byla celková míra výskytu infarktu myokardu 0,82, 0,81 a 0,64%/rok pro dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně, dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně a warfarin, což představuje zvýšení relativního rizika pro dabigatran o 29% a 27% ve srovnání s warfarinem. Bez ohledu na terapii bylo nejvyšší absolutní riziko infarktu myokardu pozorováno u následujících podskupin s podobným relativním rizikem: pacienti s předchozím infarktem myokardu, pacienti ve věku  $\geq 65$  let s diabetem nebo ischemickou chorobou srdeční, pacienti s ejekční frakcí levé komory < 40% a pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Dále bylo vyšší riziko infarktu myokardu pozorováno u pacientů užívajících současně ASA plus klopidogrel nebo samotný klopidogrel.

Ve třech aktivně kontrolovaných studiích fáze III DVT/PE byl zaznamenán vyšší výskyt infarktu myokardu u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát, než u pacientů, kteří dostávali warfarin: 0,4% oproti 0,2% v krátkodobých studiích RE-COVER a RE-COVER II, a 0,8% oproti 0,1% v dlouhodobé studii RE-MEDY. Toto zvýšení bylo v této studii statisticky významné ( $p=0,022$ ).

Ve studii RE-SONATE, která srovnávala dabigatran-etexilát s placebem, byla míra výskytu infarktu myokardu 0,1% u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát, a 0,2% u pacientů, kteří dostávali placebo.

#### Pacienti s aktivním maligním nádorovým onemocněním (DVT/PE, pediatričtí pacienti s VTE)

Účinnost a bezpečnost u pacientů s DVT/PE s aktivním nádorovým onemocněním nebyla stanovena. Údaje o účinnosti a bezpečnosti u pediatrických pacientů s aktivním nádorovým onemocněním jsou omezené.

#### Pediatrická populace

U některých velmi specifických pediatrických pacientů, např. u pacientů s onemocněním tenkého střeva, kde může být ovlivněno vstřebávání, je třeba zvážit použití antikoagulancia s parenterální cestou podání.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

## Interakce transportérů

Dabigatran-etexilát je substrátem pro efluxní transportér P-gp. Očekává se, že současné podávání inhibitorů P-gp (viz tabulka 9) povede ke zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu.

Pokud není výslovně popsáno jinak, je při současném podávání dabigatranu se silnými inhibitory P-gp nutný pečlivý klinický dohled (pátrání po známkách krvácení nebo anémie). V kombinaci s některými inhibitory P-gp může být nutné snížení dávky (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

**Tabulka 9: Interakce transportérů.**

<u>Inhibitory P-gp</u>	
<i>Současné použití kontraindikováno (viz bod 4.3)</i>	
Ketokonazol	Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu 2,38násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu 2,35násobně, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny 2,53násobně, respektive 2,49násobně.
Dronedaron	Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu asi 2,4násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu asi 2,3násobně, a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně, respektive 1,9násobně, po jedné dávce 400 mg dabigatran-etexilátu
Itakonazol, cyklosporin	Na základě výsledků <i>in vitro</i> lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu.
Glekaprevir / pibrentasvir	Bylo prokázáno, že současné užívání dabigatran-etexilátu s fixní kombinací dávek inhibitorů P-gp glekapreviru/pibrentasviru zvyšuje expozici dabigatranu a může zvýšit riziko krvácení.
<i>Současné použití se nedoporučuje</i>	
Takrolimus	Bylo zjištěno, že takrolimus má <i>in vitro</i> podobný inhibiční účinek na P-gp jako itakonazol a cyklosporin. Dabigatran-etexilát nebyl společně s takrolimem klinicky studován. Nicméně omezené klinické údaje s jiným substrátem P-gp (everolimus) naznačují, že inhibice P-gp takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů P-gp.
<i>Opatrnost v případě souběžného použití (viz body 4.2 a 4.4).</i>	
Verapamil	<p>Při současném podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s perorálním verapamilem se <math>C_{max}</math> a <math>AUC</math> dabigatranu se zvýšily, ale velikost této změny se liší v závislosti na době podání a lékové formě verapamilu (viz body 4.2 a 4.4).</p> <p>Největší zvýšení expozice dabigatranu bylo pozorováno u první dávky verapamilu s okamžitým uvolňováním podané jednu hodinu před užitím dabigatran-etexilátu (zvýšení <math>C_{max}</math> přibližně 2,8násobně a <math>AUC</math> přibližně 2,8násobně). 2,5násobek). Tento účinek se postupně snižoval při podávání přípravku v lékové formě s prodlouženým uvolňováním (zvýšení <math>C_{max}</math> přibližně 1,9násobně a <math>AUC</math> přibližně 1,5násobně).</p> <p>1,7násobně) nebo podávání více dávek verapamilu (zvýšení <math>C_{max}</math> o 1,7násobně). přibližně 1,6násobně a <math>AUC</math> přibližně 1,5násobně).</p> <p>Při podání verapamilu za 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu nebyla pozorována žádná významná interakce (zvýšení <math>C_{max}</math> přibližně 1,1násobně a <math>AUC</math> přibližně 1,2násobně). To se vysvětluje dokončenou absorpcí dabigatranu po 2 hodinách.</p>

Amiodaron	Při současném podávání dabigatran-etexilátu s jednou perorální dávkou 600 mg amiodaronu, rozsah a rychlost absorpce amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA se v podstatě nezměnily. AUC a $C_{max}$ dabigatranu byly zvýšeny přibližně 1,6násobně a 1,5násobně. Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu v tomto případě možnost interakce může existovat ještě několik týdnů po ukončení podávání amiodaronu. (viz body 4.2 a 4.4).
Chinidin	Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou 2. hodinu až do celkové dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně po dobu 3 po sobě jdoucích dnů, v 3. den buď s chinidinem, nebo bez něj. $AUC\tau_{ss}$ dabigatranu a $C_{max,ss}$ se při současném podávání chinidinu zvýšily v průměru 1,53násobně, resp. 1,56násobně (viz body 4.2 a 4.4).
Klarithromycin	Když byl klarithromycin (500 mg dvakrát denně) podáván společně s dabigatran-etexilátu u zdravých dobrovolníků, zvýšení AUC přibližně 1,19násobně a zvýšení AUC přibližně 1,20krát. $C_{max}$ přibližně 1,15násobně.
Tikagrelor	Při současném podání jedné dávky 75 mg dabigatran-etexilátu. současně s nasycovací dávkou 180 mg tikagreloru se AUC dabigatranu zvýšila 1,73násobně a $C_{max}$ 1,95násobně. Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně u $C_{max}$ a 1,46násobně u AUC.  Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v ustáleném stavu) zvýšilo $AUC\tau_{ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu o 1,49násobně a 1,65násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Když byla podána nasycovací dávka 180 mg tikagreloru 2 hodiny po podání 110 mg dabigatran-etexilátu (v ustáleném stavu), zvýšení $AUC\tau_{ss}$ dabigatranu a $C_{max,ss}$ se snížilo na 1,27násobek, resp. 1,23násobek ve srovnání s dabigatran-etexilátem podaným samostatně. Toto odstupňované podávání je doporučeným podáváním pro zahájení léčby tikagrelorem s nasycovací dávkou.  Současné podávání 90 mg tikagreloru dvakrát denně (udržovací dávka) s 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravenou $AUC\tau_{ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu. 1,26 násobně, resp. 1,29 násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.
Posakonazol	Posakonazol také do určité míry inhibuje P-gp, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání dabigatran-etexilátu s posakonazolem je třeba dbát zvýšené opatrnosti.
<b>Induktory P-gp</b>	
<i>Současnému užívání je třeba se vyhnout.</i>	
např. rifampicin, Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum), karbamazepin nebo fenytoin.	Očekává se, že souběžné podávání bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu  Předcházející podávání rifampicinu jako zkušební induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou koncentraci dabigatranu o 65,5% a celkovou expozici dabigatranu o 67%. Do 7. dne po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil, a v důsledku toho se expozice dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebylo pozorováno další zvýšení
<b>Inhibitory proteáz, jako je ritonavir</b>	
<i>Současné použití se nedoporučuje</i>	
např. ritonavir a jeho kombinace s ostatními inhibitory proteáz	Ty ovlivňují P-gp (buď jako inhibitor, nebo jako induktor). Nebyly studovány a proto se nedoporučují k současné léčbě s dabigatran-etexilátem.
<b>Substrát P-gp</b>	
Digoxin	Ve studii provedené s 24 zdravými osobami byly dabigatran-etexilátu podávány současně s digoxinem. Nebyly pozorovány žádné změny v expozici digoxinu ani klinicky relevantní změny v expozici dabigatranu.

## Antikoagulancia a antiagregační léčivé přípravky

Nejsou žádné nebo jsou jen omezené zkušenosti s následující léčbou, která může zvyšovat riziko krvácení při současném užívání s dabigatran-etexilátem: antikoagulancia, jako je nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH) a deriváty heparinu (fondaparinux, desirudin), trombolytické léčivé přípravky a antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulancia (viz bod 4.3), a léčivé přípravky proti agregaci krevních destiček, jako jsou antagonisté receptorů GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfinpyrazon (viz bod 4.4).

Z údajů shromážděných ve studii fáze III RE-LY (viz bod 5.1) bylo zjištěno, že současné užívání jiných perorálních nebo parenterálních antikoagulancií zvyšuje míru závažného krvácení u dabigatran-etexilátu i warfarinu přibližně 2,5násobně, což se týká především situací při přechodu z jednoho antikoagulancia na druhé (viz bod 4.3). Současné užívání antiagregancií, ASA nebo klopidogrelu navíc přibližně zdvojnásobuje míru výskytu závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu (viz bod 4.4).

UFH lze podávat v dávkách nezbytných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru nebo během katéetrové ablace u fibrilace síní (viz bod 4.3).

**Tabulka 10: Interakce s antikoagulancii a antiagregačními léčivými přípravky.**

NSAID	Bylo prokázáno, že NSAID podávaná ke krátkodobé analgezií nejsou spojena se zvýšeným rizikem krvácení při podávání společně s dabigatran-etexilátem. Při chronickém užívání ve studii RE-LY zvyšovala NSAID riziko krvácení přibližně o 50% jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu.
Klopidogrel	U mladých zdravých dobrovolníků mužského pohlaví současné podávání dabigatran-etexilátu a klopidogrelu nevedlo k dalšímu prodloužení doby kapilárního krvácení ve srovnání s monoterapií klopidogrelem. Kromě toho zůstaly $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry pro účinek dabigatranu nebo inhibice agregace krevních destiček jako míra účinku klopidogrelu v podstatě nezměněny při porovnání kombinované léčby a příslušné monoterapie. Při nasycovací dávce 300 mg, resp. 600 mg klopidogrelu se $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily přibližně o 30- 40% (viz bod 4.4) .
ASA	Současné podávání ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně může zvyšovat riziko jakéhokoli krvácení z 12% na 18% a 24% u 81 mg a 325 mg ASA (viz bod 4.4).
LMWH	Současné užívání LMWH, jako je enoxaparin s dabigatran-etexilátem, nebylo dosud prokázáno. byly podrobeny zvláštnímu zkoumání. Po převodu z tří denní léčby jednou denně 40 mg enoxaparinu s.c., 24 hodin po podání poslední dávky enoxaparinu byla expozice dabigatranu mírně nižší než po podání dabigatran-etexilátu. (jednotlivá dávka 220 mg). Vyšší anti-Fxa/FIIa aktivita byla pozorována po podání dabigatran-etexilátu s předlécením enoxaparinem ve srovnání s aktivitou po podání dabigatran-etexilátu s enoxaparinem. léčba samotným dabigatran-etexilátem. To se považuje za důsledek přenosu účinku léčby enoxaparinem a nepovažuje se to za klinicky relevantní. Ostatní antikoagulační testy související s dabigatranem nebyly významně změněny předlécením

## Další interakce

**Tabulka 11: Další interakce.**

<u>Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI).</u>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovaly riziko krvácení u RE-LY ve všech léčebných skupinách,
<u>Látky ovlivňující pH žaludku</u>	

Pantoprazol	Při současném podávání dabigatran-etexilátu s pantoprazolem byl pozorován pokles AUC dabigatranu přibližně o 30%. Pantoprazol a další inhibitory protonové pumpy (PPI) byly v klinických studiích podávány současně s dabigatran-etexilátem a nezdálo se, že by souběžná léčba PPI snižovala účinnost dabigatran-etexilátu.
Ranitidin	Podávání ranitidinu společně s dabigatran-etexilátem nemělo žádný klinicky relevantní vliv na rozsah absorpce dabigatranu.

#### Interakce spojené s metabolickým profilem dabigatran-etexilátu a dabigatranu

Dabigatran-etexilát a dabigatran se nemetabolizují systémem cytochromu P450 a nemají žádný vliv na metabolismus.

účinky *in vitro* na lidské enzymy cytochromu P450. Proto se neočekávají související interakce s léčivými přípravky s dabigatranem.

#### Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku se musí během léčby dabigatran-etexilátem vyhnout těhotenství.

#### Těhotenství

Údaje o použití dabigatran-etexilátu u těhotných žen jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Dabigatran-etexilát se nemá být používán během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné.

#### Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o vlivu dabigatranu na kojence během kojení. Kojení má být během léčby dabigatran-etexilátem přerušeno.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí.

Ve studiích na zvířatech byl pozorován vliv na fertilitu samic v podobě snížení počtu implantací a zvýšení preimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (což představuje 5násobně vyšší hladinu plazmatické expozice ve srovnání s pacienty). Žádné jiné účinky na fertilitu samic nebyly pozorovány. Na mužskou plodnost nebyl zaznamenán žádný vliv. Při dávkách, které byly toxické pro matky (což představuje 5 až 10krát vyšší hladinu plazmatické expozice ve srovnání s pacienty), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení tělesné hmotnosti plodu a embryofetální životaschopnosti spolu se zvýšením variability plodu. V pre- a postnatální studii bylo pozorováno zvýšení úmrtnosti plodu při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající 4násobně vyšší hladině plazmatické expozice, než byla pozorována u pacientů).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dabigatran-etexilát nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Dabigatran-etexilát byl v klinických studiích hodnocen celkem u přibližně 64 000 pacientů; z toho přibližně 35 000 pacientů bylo léčeno dabigatran-etexilátem.

Nežádoucí účinky se vyskytly celkem u přibližně 9% pacientů léčených pro plánovanou operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (krátkodobá léčba po dobu do 42 dnů), u 22% pacientů s fibrilací síní léčených pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie (dlouhodobá léčba po dobu až 3 let), u 14% pacientů léčených pro DVT/PE a u 15% pacientů léčených pro prevenci DVT/PE.

Nejčastěji hlášenými příhodami jsou krvácení, která se vyskytují přibližně u 14% pacientů léčených krátkodobě pro elektivní operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu, u 16,6% pacientů s fibrilací síní léčených dlouhodobě pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, a u 14,4% dospělých pacientů léčených pro DVT/PE. Dále se krvácení vyskytlo u 19,4% pacientů ve studii prevence DVT/PE RE-MEDY (dospělí pacienti) a u 10,5% pacientů ve studii prevence DVT/PE RE-SONATE (dospělí pacienti).

Vzhledem k tomu, že populace pacientů léčených ve třech indikacích nejsou srovnatelné a krvácivé příhody jsou rozděleny do několika tříd orgánových systémů (SOC), je souhrnný popis závažného a jakéhokoli krvácení rozdělen podle indikací a uveden v tabulkách 13- 17 níže.

Ačkoli je četnost výskytu v klinických studiích nízká, může dojít k závažnému nebo těžkému krvácení, které může bez ohledu na umístění vést k invaliditě, ohrožení života nebo dokonce k úmrtí.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 12 uvádí nežádoucí účinky zjištěné ze studií a údajů po uvedení na trh v indikacích primární prevence VTE po operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu, prevence tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní, léčba DVT/PE a prevence DVT/PE. Jsou seřazeny pod hesly tříd orgánových systémů (SOC) a četnosti podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze odhadnout).

**Tabulka 12: Nežádoucí účinky.**

SOC / Preferovaný termín.	Frekvence		
	Primární prevence VTE po operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu	Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní	DVT/PE léčba a prevence DVT/PE
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anémie	Méně časté	Časté	Méně časté
Snížení hladiny hemoglobinu	Časté	Méně časté	Není známo
Trombocytopenie	Vzácné	Méně časté	Vzácné
Snížení hematokritu	Méně časté	Vzácné	Není známo
Neutropenie	Není známo	Není známo	Není známo
Agranulocytóza	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy imunitního systému			
Hypersenzitivita na léky	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Vyrážka	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Pruritus	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Angioedém	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Kopřivka	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Bronchospasmus	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému			
Intrakraniální krvácení	Vzácné	Méně časté	Vzácné
Cévní poruchy			
Hematom	Méně časté	Méně časté	Méně časté

Krvácení	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Krvácení z rány	Méně časté	-	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Epistaxe	Méně časté	Časté	Časté
Hemoptýza	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy			
Gastrointestinální Krvácení	Méně časté	Časté	Časté
Bolest břicha	Vzácné	Časté	Méně časté
Průjem	Méně časté	Časté	Méně časté
Dyspepsie	Vzácné	Časté	Časté
Nevolnost	Méně časté	Časté	Méně časté
Krvácení z konečníku	Méně časté	Méně časté	Časté
Hemoroidální krvácení	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Gastroezofagitida	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Refluxní choroba jícnu	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Zvracení	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Dysfagie	Vzácné	Méně časté	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest			
Abnormální jaterní funkce/ abnormální funkční jaterní testy	Časté	Méně časté	Méně časté
Alaninaminotransferáza zvýšená	Méně časté	Méně časté	Uncrommon
Aspartátaminotransferáza zvýšená	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Zvýšení jaterních enzymů	Méně časté	Vzácné	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Krvácení do kůže	Méně časté	Časté	Časté
Alopecie	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Hemartróza	Méně časté	Vzácné	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest			
Urogenitální	Méně časté	Časté	Časté
krvácení, včetně hematurie			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Krvácení v místě vpichu	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Krvácení v místě katétru	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Krvavý výtok	Vzácné	-	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Traumatické krvácení	Méně časté	Vzácné	Méně časté
Krvácení v místě incize	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Hematom po výkonu	Méně časté	-	-
Postprocedurální krvácení	Méně časté	-	
Pooperační anémie	Vzácné	-	-
Sekrece po výkonu	Méně časté	-	-
Sekrece z rány	Méně časté	-	-
Chirurgické a lékařské výkony			
Drenáž rány	Vzácné	-	-
Drenáž po výkonu	Vzácné	-	.

Popis vybraných nežádoucích účinků

## Krvácivé reakce

Vzhledem k farmakologickému způsobu účinku může být užívání dabigatran-etexilátu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu. Příznaky, symptomy a závažnost (včetně fatálního výsledku) se budou lišit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie. V klinických studiích bylo při dlouhodobé léčbě dabigatran-etexilátem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (např. gastrointestinální, genitourinární). Kromě odpovídajícího klinického sledování má tedy pro odhalení okultního krvácení význam i laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu. Riziko krvácení může být zvýšeno u některých skupin pacientů, např. u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a/nebo při současné léčbě ovlivňující hemostázu nebo při užívání silných inhibitorů P-gp (viz bod 4.4 Riziko krvácení). Hemoragické komplikace se mohou projevit slabostí, bledostí, závratěmi, bolestmi hlavy nebo nevysvětlitelnými otoky, dušností a nevysvětlitelným šokem.

U dabigatran-etexilátu byly hlášeny známé krvácivé komplikace, jako je kompartment syndrom a akutní selhání ledvin v důsledku hypoperfuze a antikoagulancii indukovaná nefropatie u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Proto je třeba při hodnocení stavu u každého antikoagulovaného pacienta zvážit možnost krvácení. Pro dospělé pacienty je v případě nekontrolovatelného krvácení k dispozici specifický reverzní přípravek pro dabigatran, idarucizumab (viz bod 4.9).

### Primární prevence VTE v ortopedické chirurgii

V tabulce 13 je uveden počet (%) pacientů, u kterých se během léčby v prevenci VTE ve dvou klíčových klinických studiích vyskytlo krvácení z důvodu nežádoucího účinku, v závislosti na dávce.

**Tabulka 13: Počet (%) pacientů, u kterých se vyskytla nežádoucí reakce krvácení.**

	Dabigatran-etexilát 150 mg jednou denně n (%)	Dabigatran-etexilát 220 mg jednou denně n (%)	Enoxaparin n (%)
Léčených	1 866(100,0)	1 825(100,0)	1 848 (100,0)
Velké krvácení	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Jakékoli krvácení	258(13,8)	251(13,8)	247(13,4)

### Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s jedním nebo více rizikovými faktory

V tabulce 14 jsou uvedeny krvácivé příhody rozdělené na závažné a jakékoli krvácení v klíčové studii hodnotící prevenci tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní.

**Tabulka 14: Krvácivé příhody ve studii hodnotící prevenci tromboembolické mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní.**

	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizované subjekty	6 015	6 076	6 022
Velké krvácení	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Intrakraniální krvácení	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Krvácení z trávicího traktu	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Fatální krvácení	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Mírné krvácení	1 566 (13,16%)	1 787 (14,85%)	1 931 (16,37%)
Jakékoli krvácení	1 759 (14,78%)	1 997 (16,60%)	2 169 (18,39%)

Osoby randomizované k dabigatran-etexilátu v dávce 110 mg dvakrát denně nebo 150 mg dvakrát denně



měly významně nižší riziko život ohrožujícího krvácení a intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem [ $p < 0,05$ ]. U obou sil dabigatran-etexilátu byla rovněž statisticky významně nižší celková míra krvácení. Osoby randomizované k podávání 110 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně měly významně nižší riziko závažných krvácení ve srovnání s warfarinem (poměr rizik 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). Osoby randomizované k léčbě dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně měly významně vyšší riziko závažného krvácení z trávicího traktu ve srovnání s warfarinem (poměr rizik 1,48 [ $p=0,0005$ ]). Tento účinek byl pozorován především u pacientů ve věku  $\geq 75$  let. Klinický přínos dabigatranu s ohledem na prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a snížení rizika ICH ve srovnání s warfarinem zůstává zachován napříč jednotlivými podskupinami, např. poruchou funkce ledvin, věkem, souběžným užíváním léčivých přípravků, jako jsou antiagregancia nebo inhibitory P-gp. Zatímco u některých podskupin pacientů je při léčbě antikoagulancii zvýšené riziko závažného krvácení, zvýšené riziko krvácení u dabigatranu je způsobeno krvácením z trávicího traktu, které se obvykle projevuje během prvních 3- 6 měsíců po zahájení léčby dabigatran-etexilátem.

*Léčba DVT a PE a prevence opakované DVT a PE u dospělých (léčba DVT/PE)*

Tabulka 15 uvádí krvácivé příhody v souhrnných klíčových studiích RE-COVER a RE-COVER II hodnotících léčbu hluboké žilní trombózy a PE. V souhrnných studiích byly primární bezpečnostní cílové parametry závažného krvácení, závažného nebo klinicky relevantního krvácení a jakéhokoli krvácení významně nižší než u warfarinu na nominální hladině alfa 5%.

**Tabulka 15: Krvácivé příhody ve studiích RE-COVER a RE-COVER II hodnotících léčbu DVT a PE.**

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizik vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)
Pacienti zahrnutí do hodnocení bezpečnosti	2 456	2 462	
Závažné krvácivé příhody	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniální krvácení	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Velké krvácení z gastrointestinálního traktu	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Život ohrožující krvácení	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Velké krvácivé příhody / klinicky relevantní krvácení	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Jakékoli krvácení	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Jakékoli krvácení z gastrointestinálního traktu	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

Krvácivé příhody u obou léčebných postupů se počítají od prvního podání dabigatran-etexilátu nebo warfarinu po ukončení parenterální léčby (období pouze perorální léčby). Zahrnuje všechny krvácivé příhody, které se vyskytly během léčby dabigatran-etexilátem. Zahrnuty jsou všechny krvácivé příhody, které se vyskytly během léčby warfarinem, s výjimkou těch, které se vyskytly v období překrývání léčby warfarinem a parenterální léčby.

Tabulka 16 uvádí krvácivé příhody v klíčové studii RE-MEDY hodnotící prevenci hluboké žilní trombózy a PE. Některé krvácivé příhody (MBE/CRBE; jakékoli krvácení) byly významně nižší na nominální hladině alfa 5% u pacientů dostávajících dabigatran-etexilát ve srovnání s pacienty dostávajícími warfarin.

**Tabulka 16: Krvácivé příhody ve studii RE-MEDY hodnotící prevenci DVT a PE.**

	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Warfarin</b>	<b>Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)</b>
Léčení pacienti	1 430	1 426	
Závažné krvácivé příhody	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniální krvácení	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Nelze vypočítat*
Velké krvácení z gastrointestinálního traktu	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nelze vypočítat*
Život ohrožující krvácení	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Nelze vypočítat*
Závažná krvácivá příhoda /klinicky relevantní krvácení	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Jakékoli krvácení	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Jakékoli krvácení z gastrointestinálního traktu	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

\*HR nelze odhadnout, protože ani v jedné kohortě/léčbě nedošlo k žádné příhodě.

Tabulka 17 uvádí krvácivé příhody v klíčové studii RE-SONATE hodnotící prevenci hluboké žilní trombózy a PE. Míra výskytu kombinace MBE/CRBE a míra výskytu jakéhokoli krvácení byla významně nižší na nominální hladině alfa 5% u pacientů dostávajících placebo ve srovnání s pacienty dostávajícími dabigatran-etexilát.

**Tabulka 17: Krvácivé příhody ve studii RE-SONATE hodnotící prevenci DVT a PE.**

	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Placebo</b>	<b>Poměr rizika vs. placebo (95% interval spolehlivosti)</b>
Léčení pacienti	684	659	
Závažné krvácivé příhody	2 (0,3%)	0	Ne vypočítatelný*
Intrakraniální krvácení	0	0	Nevypočítatelný*
Velké krvácení z gastrointestinálního traktu	2 (0,3%)	0	Nevypočítatelný*
Život ohrožující krvácení	0	0	Nevypočítatelný*
Velké krvácení událost/klinicky relevantní krvácení	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Jakékoli krvácení	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Jakékoli krvácení z gastrointestinálního traktu	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

\*HR nelze odhadnout, protože ani v jedné léčbě nedošlo k žádné příhodě.

#### Agranulocytóza a neutropenie

Agranulocytóza a neutropenie byly během používání dabigatran-etexilátu po jeho schválení hlášeny velmi vzácně. Vzhledem k tomu, že nežádoucí účinky jsou hlášeny v rámci postmarketingového sledování z populace nejisté velikosti, není možné spolehlivě určit jejich četnost. Četnost hlášení byla

odhadnuta na 7 příhod na 1 milion paciento-roků pro agranulocytózu a na 5 příhod na 1 milion paciento-roků pro neutropenii.

### Pediatrická populace

Bezpečnost dabigatran-etexilátu při léčbě VTE a prevenci recidivy VTE u pediatrických pacientů byla studována ve dvou studiích fáze III (DIVERSITY a 1160.108). Celkem bylo dabigatran-etexilátem léčeno 328 pediatrických pacientů. Pacienti dostávali dabigatran-etexilát v lékové formě vhodné pro příslušnou věkovou kategorii a v dávkách upravených podle věku a tělesné hmotnosti. dabigatran-etexilátu

Celkově se očekává, že bezpečnostní profil u dětí bude stejný jako u dospělých.

Nežádoucí účinky se vyskytly celkem u 26% pediatrických pacientů léčených dabigatran-etexilátem pro VTE a pro prevenci opakovaného VTE.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 18 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné ve studiích při léčbě VTE a prevence recidivy VTE u pediatrických pacientů. Jsou řazeny do kategorií podle tříd orgánových systémů (SOC) a frekvence s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (nelze odhadnout z dostupných údajů).

**Tabulka 18: Nežádoucí účinky.**

	Frekvence
SOC / Preferovaný termín.	Léčba VTE a prevence opakované VTE u pediatrických pacientů
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Snížení hladiny hemoglobinu	Méně časté
Trombocytopenie	Časté
Snížení hematokritu	Méně časté
Neutropenie	Méně časté
Agranulocytóza	Není známo
Porucha imunitního systému	
Hypersenzitivita na léky	Méně časté
Vyrážka	Časté
Pruritus	Méně časté
Anafylaktická reakce	Není známo
Angioedém	Není známo
Kopřivka	Časté
Bronchospasmus	Není známo
Poruchy nervového systému	
Intrakraniální krvácení	Méně časté
Cévní poruchy	
Hematom	Časté
Krvácení	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální onemocnění	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Krvácení do zažívacího traktu	Méně časté
Bolest břicha	Méně časté
Průjem	Časté
Dyspepsie	Časté

Nauzea	Časté
Krvácení z konečníku	Méně časté
Krvácení z hemoroidů	Není známo
Gastrointestinální vřed, včetně jícnový vřed	Není známo
Gastroezofagitida	Méně časté
Gastroezofageální refluxní choroba	Časté
Zvracení	Časté
Dysfagie	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	
Abnormální jaterní funkce / abnormální jaterní funkční test	Není známo
Zvýšená alaninaminotransferáza	Méně časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Méně časté
Zvýšení jaterních enzymů	Časté
Hyperbilirubinémie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Krvácení do kůže	Méně časté
Alopecie	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Hemartróza	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě vpichu	Není známo
Krvácení v místě katétru	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Traumatické krvácení	Méně časté
Krvácení v místě incize	Není známo

### Krvácivé reakce

Ve dvou studiích fáze III v indikaci léčba VTE a prevence rekurentní VTE u pediatrických pacientů mělo celkem 7 pacientů (2,1%) závažnou krvácivou příhodu, 5 pacientů (1,5%) klinicky relevantní nezávažnou krvácivou příhodu a 75 pacientů (22,9%) nezávažnou krvácivou příhodu. Četnost krvácivých příhod byla celkově vyšší v nejstarší věkové skupině (12 až < 18 let: 28,6%) než v mladších věkových skupinách (narození až < 2 roky: 23,3%; 2 až < 12 let: 16,2%). Velké nebo závažné krvácení, bez ohledu na jeho lokalizaci, může vést k invalidizaci, ohrožení života nebo dokonce k fatálním následkům.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Dávky dabigatran-etexilátu přesahující doporučené dávky vystavují pacienta zvýšenému riziku krvácení.

V případě podezření na předávkování mohou koagulační testy pomoci určit riziko krvácení (viz body 4.4 a 5.1). Kalibrovaný kvantitativní test dTT nebo opakovaná měření dTT umožňují předpovědět, do kdy bude dosaženo určitých hladin dabigatranu (viz bod 5.1), a to i v případě, že byla zahájena další opatření, např. dialýza.

Nadměrná antikoagulace může vyžadovat přerušeni léčby dabigatran-etexilátem. Vzhledem k tomu, že dabigatran se vylučuje převážně renální cestou, musí být zachována adekvátní diuréza. Protože vazba na bílkoviny je nízká, lze dabigatran dialyzovat; klinické zkušenosti, které by prokázaly užitečnost tohoto přístupu v klinických studiích, jsou omezené (viz bod 5.2).

### Léčba krvácivých komplikací

V případě krvácivých komplikací je třeba léčbu dabigatran-etexilátem přerušit a vyšetřit zdroj krvácení. V závislosti na klinické situaci má být podle uvážení předepisujícího lékaře provedena vhodná podpůrná léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada objemu krve. Pro dospělé pacienty v situacích, kdy je vyžadován rychlý zvrát antikoagulačního účinku dabigatranu, je k dispozici specifická reverzní látka (idarucizumab) antagonistující farmakodynamický účinek dabigatranu. Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena (viz bod 4.4).

V úvahu přicházejí koncentráty koagulačních faktorů (aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantní faktor VIIa. Existují určité experimentální důkazy podporující úlohu těchto léčivých přípravků při zvrácení antikoagulačního účinku dabigatranu, ale údaje o jejich užitečnosti v klinických podmínkách a také o možném riziku rebound tromboembolismu jsou velmi omezené. Koagulační testy se mohou stát nespolehlivými po podání navrhovaných koncentrátů koagulačních faktorů. Při interpretaci těchto testů je třeba postupovat opatrně. Zvážit se má také podávání koncentrátů krevních destiček v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící protideštičkové léčivé přípravky. Veškerá symptomatická léčba má být podávána podle úsudku lékaře.

V závislosti na místní dostupnosti se v případě závažných krvácení má zvážit konzultace odborníka na koagulaci.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, přímé inhibitory trombinu, ATC kód: B01AE07.

#### Mechanismus účinku

Dabigatran-etexilát je malá molekula proléčiva, která nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle vstřebává a v plazmě a v játrech se esterázově katalyzovanou hydrolýzou přeměňuje na dabigatran. Dabigatran je silný, kompetitivní, reverzibilní přímý inhibitor trombinu a je hlavní účinnou látkou v plazmě. Protože trombin (serinová proteáza) umožňuje přeměnu fibrinogenu na fibrin během koagulační kaskády, jeho inhibice zabraňuje vzniku trombu. Dabigatran inhibuje volný trombin, trombin vázaný na fibrin a trombinem indukovanou agregaci destiček.

#### Farmakodynamické účinky

Studie *in vivo* a *ex vivo* na zvířatech prokázaly antitrombotickou účinnost a antikoagulační aktivitu dabigatranu po intravenózním podání a dabigatran-etexilátu po perorálním podání na různých zvířecích modelech trombózy.

Na základě studií fáze II existuje jasná korelace mezi plazmatickou koncentrací dabigatranu a stupněm antikoagulačního účinku. Dabigatran prodlužuje trombinový čas (TT), ECT a aPTT.

Kalibrováný kvantitativní dilutovaný test TT (dTT) poskytuje odhad plazmatické koncentrace dabigatranu, který lze porovnat s očekávanými plazmatickými koncentracemi dabigatranu. Pokud kalibrováný test dTT poskytuje výsledek koncentrace dabigatranu v plazmě na hranici kvantifikace nebo pod ní, je třeba zvážit další koagulační test, jako je TT, ECT nebo aPTT.

ECT může poskytnout přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.

Test aPTT je běžně dostupný a poskytuje přibližný údaj o intenzitě antikoagulace dosažené dabigatranem. Test aPTT má však omezenou citlivost a není vhodný pro přesnou kvantifikaci antikoagulačního účinku, zejména při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. Přestože vysoké hodnoty aPTT je třeba interpretovat s opatrností, vysoká hodnota aPTT naznačuje, že pacient je antikoagulován.

Obecně lze předpokládat, že tyto míry antikoagulační aktivity mohou odrážet hladiny dabigatranu a mohou být vodítkem pro hodnocení rizika krvácení, tj. překročení 90. percentilu minimální koncentrace (trough) dabigatranu nebo koagulačního testu, jako je aPTT měřeného v okamžiku minimální koncentrace (prahové hodnoty aPTT viz bod 4.4, tabulka 6), se považuje za spojené se zvýšeným rizikem krvácení.

#### *Primární prevence VTE v ortopedické chirurgii*

Ustálený stav (po 3. dni) geometrického průměru maximální plazmatické koncentrace dabigatranu, měřeného přibližně za 2 hodiny po podání 220 mg dabigatran-etexilátu, byl 70,8 ng/ml, s rozmezím 35,2- 162 ng/ml (25.-75. percentilové rozmezí). Geometrický průměr minimálních koncentrací dabigatranu, měřený na konci dávkovacího intervalu (tj. 24 hodin po podání dávky 220 mg dabigatranu), byl v průměru 22,0 ng/ml s rozmezím 13,0- 35,7 ng/ml (rozmezí 25.-75. percentilů).

Ve specializované studii výhradně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu, CrCL 30- 50 ml/min) léčených dabigatran-etexilátem 150 mg jednou denně byla geometrická průměrná minimální koncentrace dabigatranu měřená na konci dávkovacího intervalu 47,5 ng/ml s rozmezím 29,6- 72,2 ng/ml (25.- 75. percentilové rozmezí).

U pacientů léčených k prevenci VTE po operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu dávkou 220 mg dabigatran-etexilátu jednou denně,

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu byl 67 ng/ml, měřeno v okamžiku minimální koncentrací (20- 28 hodin po předchozí dávce) (viz bod 4.4 a 4.9),
- 90. percentil aPTT v okamžiku minimální koncentrace (20- 28 hodin po předchozí dávce) byl 51 sekund, což by představovalo 1,3násobek horní hranice normy.

U pacientů léčených z důvodu prevence VTE po operaci náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu dávkou 220 mg dabigatran-etexilátu jednou denně nebyl ECT měřen.

#### *Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)*

Geometrický průměr maximální plazmatické koncentrace dabigatranu v ustáleném stavu, měřený přibližně za 2 hodiny po podání 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně, byl 175 ng/ml s rozmezím 117- 275 ng/ml (25.- 75. percentilové rozmezí). Geometrický průměr minimální koncentrace dabigatranu, měřená ráno na konci dávkovacího intervalu (tj. 12 hodin po večerní dávce 150 mg dabigatranu), byl v průměru 91,0 ng/ml s rozmezím 61,0-143 ng/ml (rozmezí 25.- 75. percentilu).

Pro pacienty s NVAF léčené k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie dávkou 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně,

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu naměřených v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po předchozí dávce) byl přibližně 200 ng/ml,
- ECT v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po předchozí dávce), zvýšená přibližně na trojnásobek horní hranice normy, se vztahuje k pozorovanému 90. percentilu prodloužení ECT o 103 sekund,
- poměr aPTT vyšší než dvojnásobek horní hranice normy (prodloužení aPTT o přibližně 80 sekund), v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po předchozí dávce) odráží 90. percentil pozorování.

#### *Léčba hluboké žilní trombózy a PE a prevence opakované hluboké žilní trombózy a PE u dospělých (DVT/PE)*

U pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu a PE dávkou 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně byl geometrický průměr minimální koncentrace dabigatranu měřené do 10-16 hodin po podání dávky na konci dávkovacího intervalu (tj. 12 hodin po večerní dávce 150 mg dabigatranu) 59,7 ng/ml s rozmezím 38,6- 94,5 ng/ml (rozmezí 25.- 75. percentilu). K léčbě hluboké žilní trombózy a PE dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně,

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu naměřených v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po předchozí dávce) byl přibližně 146 ng/ml,
- ECT v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po předchozí dávce), zvýšené přibližně 2,3násobně ve srovnání s výchozí hodnotou, se vztahuje k pozorovanému 90. percentilu prodloužení ECT o 74 sekund,
- 90. percentil aPTT v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po předchozí dávce) činil 62 sekund, což odpovídá 1,8násobku oproti výchozí hodnotě.

U pacientů léčených k prevenci recidivy DVT a PE dávkou 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Etnický původ*

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní etnické rozdíly mezi bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci a Číňany.

#### *Klinické studie profylaxe VTE po operaci velké kloubní náhrady*

Ve dvou velkých randomizovaných, paralelně probíhajících, dvojitě zaslepených, dávku potvrzujících studiích dostávali pacienti podstupující plánovanou velkou ortopedickou operaci (jedna pro operaci náhrady kolenního kloubu a jedna pro operaci náhrady kyčelního kloubu) 75 mg nebo 110 mg dabigatran-etexilátu během 1- 4 hodin po operaci a následně 150 mg nebo 220 mg jednou denně, když byla zajištěna hemostáza, nebo enoxaparin 40 mg den před operací a následně denně. Ve studii RE-MODEL (náhrada kolenního kloubu) trvala léčba 6- 10 dní a ve studii RE-NOVATE (náhrada kyčelního kloubu) 28- 35 dní. Celkem bylo léčeno 2 076 pacientů (koleno) a 3 494 pacientů (kyčel).

Primárním cílovým parametrem obou studií byl souhrn celkového VTE (včetně PE, proximální a distální DVT, ať už symptomatické nebo asymptomatické, zjištěné rutinní venografií) a mortality ze všech příčin. Kompozit závažné VTE (včetně PE a proximální DVT, symptomatické nebo asymptomatické, zjištěné rutinní venografií) a mortality související s VTE představoval sekundární cílový parametr a je považován za klinicky významnější. Výsledky obou studií ukázaly, že antitrombotický účinek dabigatran-etexilátu v dávce 220 mg a 150 mg nebyl statisticky nižší než účinek enoxaparinu na celkovou VTE a mortalitu ze všech příčin. Bodový odhad výskytu závažné VTE a mortality související s VTE byl u dávky 150 mg mírně horší než u enoxaparinu (tabulka 19). Lepší výsledky byly pozorovány u dávky 220 mg, kde byl bodový odhad výskytu závažné VTE mírně lepší než u enoxaparinu (tabulka 19).

Klinické studie byly provedeny v populaci pacientů s průměrným věkem > 65 let.

V klinických studiích fáze 3 nebyly zjištěny žádné rozdíly v údajích o účinnosti a bezpečnosti mezi muži a ženami.

Ve studovaném souboru pacientů RE-MODEL a RE-NOVATE (5 539 léčených pacientů) trpělo 51% pacientů souběžnou hypertenzí, 9% pacientů souběžným diabetem, 9% pacientů souběžnou ischemickou chorobou srdeční a 20% pacientů mělo v anamnéze žilní nedostatečnost. Žádné z těchto onemocnění nemělo vliv na účinky dabigatranu na prevenci VTE nebo na míru krvácení.

Údaje pro hlavní cílový parametr VTE a mortalitu související s VTE byly homogenní s ohledem na primární cílový parametr účinnosti a jsou uvedeny v tabulce 19.

Údaje o celkové VTE a úmrtnosti ze všech příčin jsou uvedeny v tabulce 20. Údaje pro vyhodnocené cílové parametry závažného krvácení jsou uvedeny v tabulce 21 níže.

**Tabulka 19: Analýza závažné VTE a úmrtnosti související s VTE během období léčby ve studiích ortopedických operací RE-MODEL a RE-NOVATE.**

Klinické hodnocení	Dabigatran-etexilát 220 mg jednou	Dabigatran-etexilát 150 mg jednou	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (kyčel)			
n	909	888	917
Výskyt (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Poměr rizika oproti enoxaparinu	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (koleno)			
n	506	527	511
Výskyt (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Poměr rizika oproti enoxaparinu	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

**Tabulka 20: Analýza celkového počtu VTE a úmrtnosti ze všech příčin během léčebného období ve studiích ortopedických operací RE-NOVATE a RE-MODEL.**

Klinické hodnocení	Dabigatran-etexilát 220 mg jednou	Dabigatran-etexilát 150 mg jednou	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (kyčel)			
n	880	874	897
Výskyt (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Poměr rizika oproti enoxaparinu	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (koleno)			
n	503	526	512
Výskyt (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Poměr rizika oproti enoxaparinu	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

**Tabulka 21: Závažné krvácivé příhody podle druhu léčby v jednotlivých studiích RE-MODEL a RE-NOVATE.**

Klinické hodnocení	Dabigatran-etexilát 220 mg jednou	Dabigatran-etexilát 150 mg jednou	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (kyčel)			
Léčení pacienti n	1 146	1 163	1 154
Počet MBE n(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koleno)			
Léčení pacienti N	679	703	694
Počet MBE n(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

*Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s jedním nebo více rizikovými faktory*

Klinické důkazy o účinnosti dabigatran-etexilátu pocházejí ze studie RE-LY (*Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), což je multicentrická, mezinárodní, randomizovaná studie s paralelními skupinami pacientů se dvěma zaslepenými dávkami dabigatran-etexilátu (110 mg a 150 mg dvakrát denně) ve srovnání s otevřeným warfarinem u pacientů s fibrilací síní se středním až vysokým rizikem mozkové příhody a systémové embolie. Primárním cílem této studie bylo zjistit, zda je dabigatran-etexilát ve vztahu k warfarinu non-inferiorní ve snížení výskytu složeného cílového parametru cévní mozkové příhody a systémové embolie. Analyzována byla také statistická superiorita.



Do studie RE-LY bylo randomizováno celkem 18 113 pacientů, jejichž průměrný věk byl 71,5 roku a průměrné skóre CHADS<sub>2</sub> 2,1. Populaci pacientů tvořilo 64% mužů, 70% bělochů a 16% Asijců.

U pacientů randomizovaných k warfarinu bylo průměrné procento doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2- 3) 64,4% (medián TTR 67%).

Studie RE-LY prokázala, že dabigatran-etexilát v dávce 110 mg dvakrát denně je v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u osob s fibrilací síní ve vztahu k warfarinu non-inferiorní, přičemž riziko intrakraniálního krvácení (ICH), celkového krvácení a závažného krvácení je nižší. Dávka 150 mg dvakrát denně významně snižuje riziko ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody, úmrtí z vaskulárních příčin, ICH a celkového krvácení ve srovnání s warfarinem. Míra závažného krvácení při této dávce byla srovnatelná s warfarinem. Míra výskytu infarktu myokardu byla mírně zvýšena u dabigatran-etexilátu 110 mg dvakrát denně a 150 mg dvakrát denně ve srovnání s warfarinem (poměr rizik 1,29; p=0,0929 a poměr rizik 1,27; p=0,1240). Se zlepšujícím se monitorováním INR se pozorované výhody dabigatran-etexilátu ve srovnání s warfarinem snižují.

Tabulky 22-24 zobrazují podrobnosti o klíčových výsledcích v celkové populaci:

**Tabulka 22: Analýza prvního výskytu cévní mozkové příhody nebo systémové embolie (primární cílový parametr) během studijního období v RE-LY.**

	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizované subjekty	6 015	6 076	6 022
Cévní mozková příhoda a/nebo systémová embolie			
Výskyt (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Poměr rizika vs. warfarin (95% CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
p hodnota superiority	p=0,2721	p=0,0001	

% se vztahuje k roční míře výskytu příhod

**Tabulka 23: Analýza prvního výskytu ischemické nebo hemoragické cévní mozkové příhody během sledovaného období v RE-LY.**

	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizované subjekty	6 015	6 076	6 022
Cévní mozková příhoda			
Výskyt (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Poměr rizika vs. warfarin (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-hodnota	0,3553	0,0001	
Systémová embolie			
Výskyt (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Poměr rizika vs. warfarin (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	

p-hodnota	0,3099	0,1582	
Ischemická cévní mozková příhoda			
Výskyt (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Poměr rizika vs. warfarin (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	1,13 (0,89; 1,42)	
p-hodnota	0,3138	0,3138	
Hemoragická cévní mozková příhoda			
Výskyt (%)	14 (0,12)	14 (0,12)	45 (0,38)
Poměr rizika vs. warfarin (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,31 (0,17; 0,56)	
p-hodnota	0,0001	<0,0001	

% se vztahuje k roční míře výskytu příhod

**Tabulka 24: Analýza přežití ze všech příčin a kardiovaskulárního přežití během sledovaného období v RE-LY.**

	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizované subjekty	6 015	6 076	6 022
Úmrtnost ze všech příčin			
Výskyt (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Poměr rizika vs. warfarin (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-hodnota	0,1308	0,0517	
Úmrtnost z vaskulárních příčin			
Výskyt (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Poměr rizika vs. warfarin (95% CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-hodnota	0,2081	0,0430	

% se vztahuje k roční míře výskytu příhod

Tabulky 25- 26 zobrazují výsledky primárního cílového parametru účinnosti a bezpečnosti v příslušných dílčích populacích: Pro primární cílový parametr, cévní mozkovou příhodu a systémovou embolii, nebyly zjištěny žádné podskupiny (tj. věk, tělesná hmotnost, pohlaví, funkce ledvin, etnický původ atd.) s odlišným poměrem rizika ve srovnání s warfarinem.

**Tabulka 25: Poměr rizika a 95% CI pro cévní mozkovou příhodu/systémovou embolii podle podskupin.**

Cílový parametr	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně vs. warfarin	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně vs. warfarin
<b>Věk (v letech)</b>		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ a < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
<b>CrCL(ml/min)</b>		
30 ≤ a < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ a < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

U primárního bezpečnostního cílového parametru, kterým bylo závažné krvácení, se projevila interakce mezi účinkem léčby a věkem. Relativní riziko krvácení u dabigatranu ve srovnání s warfarinem se zvyšovalo s věkem. Relativní riziko bylo nejvyšší u pacientů ve věku  $\geq 75$  let. Současné užívání antiagregancií ASA nebo klopidogrelu přibližně zdvojnásobuje míru MBE jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu. Nebyla zjištěna žádná významná interakce účinků léčby s podskupinami renálních funkcí a skóreCHADS<sub>2</sub>.

**Tabulka 26: Poměr rizika a 95% CI pro závažná krvácení podle podskupin.**

Cílový parametr	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně vs. warfarin	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně vs. warfarin
<b>Věk (v letech)</b>		
< 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)
<b>CrCL(ml/min)</b>		
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)
Užívání ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Užívání klopidogrelu	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

*RELY-ABLE (Dlouhodobé multicentrické prodloužení léčby dabigatranem u pacientů s fibrilací síní, kteří dokončili studii RE-LY)*

Prodloužená studie RE-LY (RELY-ABLE) poskytla další informace o bezpečnosti u skupiny pacientů, kteří nadále užívali stejnou dávku dabigatran-etexilátu, jaká jim byla přidělena ve studii RE-LY. Do studie RELY-ABLE se mohli zapojit pacienti, kteří v době poslední návštěvy studie RE-LY trvale nepřestali užívat studovaný léčivý přípravek. Zařazení pacienti nadále dostávali stejnou dvojitě zaslepenou dávku dabigatran-etexilátu náhodně přidělenou ve studii RE-LY, a to po dobu až 43 měsíců sledování po ukončení studie RE-LY (celková průměrná doba sledování RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 roku). Do studie bylo zařazeno 5 897 pacientů, což představuje 49% pacientů původně randomizovaných k podávání dabigatran-etexilátu v rámci studie RE-LY a 86% pacientů způsobilých pro studii RELY-ABLE.

Během dalších 2,5 let léčby ve studii RELY-ABLE s maximální expozicí přes 6 let (celková expozice ve studii RELY + RELY-ABLE) byl potvrzen dlouhodobý bezpečnostní profil dabigatran-etexilátu pro obě testované dávky 110 mg dvakrát denně a 150 mg dvakrát denně. Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní nálezy.

Míra výskytu sledovaných příhod, včetně závažného krvácení a dalších krvácivých příhod, byla shodná s mírou výskytu příhod pozorovaných ve studii RE-LY.

#### *Údaje z neinterventních studií*

Neinterventní studie (GLORIA-AF) prospektivně shromažďovala (ve své druhé fázi) údaje o bezpečnosti a účinnosti u nově diagnostikovaných pacientů s NVAF užívajících dabigatran-etexilát v reálném prostředí. Studie zahrnovala 4 859 pacientů užívajících dabigatran-etexilát (55% léčených dávkou 150 mg dvakrát denně, 43% léčených dávkou 110 mg dvakrát denně, 2% léčených dávkou 75 mg dvakrát denně). Pacienti byli sledováni po dobu 2 let. Průměrné skóre CHADS<sub>2</sub> a HAS-BLED bylo 1,9, resp. 1,2 bodu. Průměrná doba sledování při léčbě byla 18,3 měsíce. Závažné krvácení se vyskytlo v 0,97 případech na 100 pacientoroků. Život ohrožující krvácení bylo hlášeno u 0,46 na 100 pacientoroků, intrakraniální krvácení u 0,17 na 100 pacientoroků a gastrointestinální krvácení u 0,60 na 100 pacientoroků. Cévní mozková příhoda se vyskytla v 0,65 případech na 100 pacientoroků.

V neinterventní studii [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] u více než 134 000 starších pacientů s NVAF ve Spojených státech (což přispělo k více než 37 500 pacientorokům sledování na terapii) byl dabigatran-etexilát (84% pacientů léčených dávkou 150 mg dvakrát denně, 16% pacientů

léčených dávkou 75 mg dvakrát denně) spojen se sníženým rizikem ischemické cévní mozkové příhody (poměr rizik 0,80, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,67- 0,96), intrakraniálního krvácení (poměr rizik 0,34, CI 0,26- 0,46) a úmrtí (poměr rizik 0,86, CI 0,77- 0,96) a zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (poměr rizik 1,28, CI 1,14- 1,44) ve srovnání s warfarinem. U závažného krvácení nebyl zjištěn žádný rozdíl (poměr rizik 0,97, CI 0,88- 1,07).

Tato pozorování v reálných podmínkách jsou v souladu se stanoveným profilem bezpečnosti a účinnosti dabigatran-etexilátu ve studii RE-LY v této indikaci.

#### *Pacienti, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI) se stentováním*

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, zaslepená studie (PROBE) (fáze IIIb) k hodnocení duální terapie dabigatran-etexilátem (110 mg nebo 150 mg dvakrát denně) plus klopidogrel nebo tikagrelor (antagonista P2Y12) vs. trojitě terapie s warfarinem (upraveným na INR 2,0- 3,0) plus klopidogrel nebo tikagrelor a ASA byla provedena u 2 725 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI se stentováním (RE-DUAL PCI). Pacienti byli randomizováni k duální terapii dabigatran-etexilátem 110 mg bid, duální terapii s dabigatran-etexilátem 150 mg bid nebo trojitě terapii s warfarinem. Starší pacienti mimo Spojené státy ( $\geq 80$  let pro všechny země,  $\geq 70$  let pro Japonsko) byli náhodně zařazeni do skupiny duální terapie s dabigatran-etexilátem 110 mg bid nebo do skupiny trojitě terapie s warfarinem t. Primárním cílovým parametrem byl kombinovaný cílový parametr závažného krvácení podle definice ISTH nebo klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody.

Výskyt primárního cílového parametru byl 15,4% (151 pacientů) ve skupině s duální terapií dabigatran-etexilátem 110 mg ve srovnání s 26,9% (264 pacientů) ve skupině s trojitou terapií warfarinem (HR 0,52; 95% CI 0,42, 0,63;  $P < 0,0001$  pro non-inferioritu a  $P < 0,0001$  pro superioritu) a 20,2% (154 pacientů) ve skupině s duální terapií dabigatran-etexilátem 150 mg ve srovnání s 25,7% (196 pacientů) v odpovídající skupině s trojitou terapií warfarinem (HR 0,72; 95% CI 0,58, 0,88;  $P < 0,0001$  pro non-inferioritu a  $P = 0,002$  pro superioritu). V rámci deskriptivní analýzy TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) bylo závažných krvácivých příhod v obou skupinách s duální terapií dabigatran-etexilátem méně než ve skupině s trojitou terapií warfarinem: ve skupině s duální terapií dabigatran-etexilátem 110 mg bylo 14 příhod (1,4%) ve srovnání s 37 příhodami (3,8%) ve skupině s trojitou terapií warfarinem (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68;  $P=0,002$ ) a 16 příhodami (2,1%) ve skupině s duální terapií dabigatran-etexilátem 150 mg. dabigatran-etexilátem ve srovnání s 30 příhodami (3,9%) v odpovídající skupině s trojitou terapií warfarinem (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93;  $P=0,03$ ). Obě skupiny s duální terapií dabigatran-etexilátem měly nižší výskyt intrakraniálního krvácení než odpovídající skupina s trojitou terapií warfarinem: ve skupině s duální terapií dabigatran-etexilátem 110 mg se vyskytly 3 příhody (0,3%) ve srovnání s 10 příhodami (1,0%) ve skupině s trojitou terapií warfarinem (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07;  $P=0,06$ ) a 1 příhodou (0,1%) ve skupině s duální terapií dabigatran-etexilátem 150 mg dabigatran-etexilátu ve srovnání s 8 příhodami (1,0%) v odpovídající skupině s trojitou terapií warfarinem (HR 0,12; 95% CI 0,02, 0,98;  $P=0,047$ ). Výskyt složeného cílového parametru účinnosti, tj. úmrtí, tromboembolické příhody (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo systémová embolie) nebo neplánované revaskularizace, byl v obou skupinách s duální terapií dabigatran-etexilátem dohromady non-inferiorní ve srovnání se skupinou s trojitou terapií warfarinem (13,7% vs. 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84, 1,29;  $P=0,0047$  pro non-inferioritu). Mezi oběma skupinami duální terapie dabigatran-etexilátem a trojitě terapie warfarinem nebyly zjištěny statistické rozdíly v jednotlivých složkách cílových parametrů účinnosti.

Tato studie prokázala, že duální terapie dabigatran-etexilátem a antagonistou P2Y12 významně snižuje riziko krvácení oproti trojitě terapii warfarinem s non-inferioritou pro kompozitní tromboembolické příhody u pacientů s fibrilací síní, kteří podstoupili PCI se stentováním.

#### *Léčba DVT a PE u dospělých (léčba DVT/PE)*

Účinnost a bezpečnost byla zkoumána ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, paralelních, opakovaných studiích RE-COVER a RE-COVER II. Tyto studie porovnávaly dabigatran-etexilát (150 mg dvakrát denně) s warfarinem (cílové INR 2,0- 3,0) u pacientů s akutní DVT a/nebo PE. Primárním cílem těchto studií bylo zjistit, zda je dabigatran-etexilát non-inferiorní vůči warfarinu ve snížení výskytu primárního cílového parametru, kterým byl souhrn rekurentní symptomatické DVT a/nebo PE a s nimi souvisejících úmrtí během 6 měsíců léčby.

V souhrnných studiích RE-COVER a RE-COVER II bylo randomizováno celkem 5 153 pacientů a léčeno 5 107 pacientů.

Délka léčby fixní dávkou dabigatranu byla 174,0 dní bez monitorování koagulace. U pacientů randomizovaných k warfarinu byl medián doby v terapeutickém rozmezí (INR 2,0 až 3,0) 60,6%.

Studie prokázaly, že léčba dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně je ve vztahu k warfarinu non-inferiorní (rozpětí non-inferiority pro studie RE-COVER a RE-COVER II: 3,6 pro rozdíl rizik a 2,75 pro poměr rizik).

**Tabulka 27: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složený parametr DVT a/nebo PE) do konce období po ukončení léčby pro sdružené studie RE-COVER a RE-COVER II.**

	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Warfarin</b>
Léčení pacienti	2 553	2 554
Opakované symptomatické VTE a úmrtí v souvislosti s VTE	68 ( 2,7%)	62 ( 2,4%)
Poměr rizik vs warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Opakované symptomatické VTE a úmrtí ze všech příčin	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95% interval spolehlivosti	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatická DVT	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95% spolehlivost interval	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatická PE	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95% spolehlivost interval	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Úmrtí související s VTE	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95% spolehlivost interval	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Úmrtí ze všech příčin	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95% spolehlivost interval	1,49; 2,62	1,52; 2,66

#### *Prevence opakované DVT a PE u dospělých (prevence DVT/PE)*

Byly provedeny dvě randomizované, dvojité zaslepené studie s paralelními skupinami u pacientů dříve léčených antikoagulační léčbou. Do studie RE-MEDY, kontrolované warfarinem, byli zařazeni pacienti již léčení po dobu 3 až 12 měsíců s nutností další antikoagulační léčby, a do studie RE-SONATE, kontrolované placebem, byli zařazeni pacienti již léčení po dobu 6 až 18 měsíců inhibitory vitamínu K.

Cílem studie RE-MEDY bylo porovnat bezpečnost a účinnost perorálního dabigatran-etexilátu (150 mg dvakrát denně) s warfarinem (cílové INR 2,0-3,0) pro dlouhodobou léčbu a prevenci recidivující

symptomatické DVT a/nebo PE. Celkem bylo randomizováno 2 866 pacientů a léčeno 2 856 pacientů. Délka léčby dabigatran-etexilátem se pohybovala od 6 do 36 měsíců (medián 534,0 dne). U pacientů randomizovaných k warfarinu byl medián doby v terapeutickém rozmezí (INR 2,0- 3,0) 64,9%.

Studie RE-MEDY prokázala, že léčba dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně je ve vztahu k warfarinu non-inferiorní (rozpětí non-inferiority: 2,85 pro poměr rizik a 2,8 pro rozdíl rizik).

**Tabulka 28: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složený parametr DVT a/nebo PE) do konce období po ukončení léčby ve studii RE-MEDY.**

	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Warfarin</b>
Léčení pacienti	1 430	1 426
Opakované symptomatické VTE a VTE-související úmrtí	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Poměr rizik vs warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,44 (0,78; 2,64)	
rozpětí non-inferiority	2,85	
Pacienti s příhodou za 18 měsíců	22	17
Kumulativní riziko za 18 měsíců (%)	1,7	1,4
Rozdíl v riziku oproti warfarinu (%)	0,4	
95% interval spolehlivosti rozpětí non-inferiority	2,8	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Recidivující symptomatická VTE a příčina úmrtí ze všech příčin	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95% interval spolehlivosti	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatická DVT	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95% interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatická PE	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95% interval spolehlivosti	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Úmrtí související s VTE	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Úmrtí ze všech příčin	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95% interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cílem studie RE-SONATE bylo vyhodnotit superioritu dabigatran-etexilátu oproti placebo v prevenci recidivující symptomatické DVT a/nebo PE u pacientů, kteří již ukončili 6 až 18 měsíců léčby VKA. Zamýšlená léčba byla 6 měsíců dabigatran-etexilátem 150 mg dvakrát denně bez nutnosti sledování.

Studie RE-SONATE prokázala, že dabigatran-etexilát byl superiorní oproti placebo v prevenci opakovaných symptomatických příhod DVT/PE, včetně nevysvětlených úmrtí, se snížením rizika z 5,6% na 0,4% (relativní snížení rizika 92% na základě poměru rizik ) během období léčby ( $p < 0,0001$ ). Všechny sekundární analýzy a analýzy citlivosti primárního cílového parametru a všech sekundárních cílových parametrů prokázaly superioritu dabigatran-etexilátu nad placebem. Studie zahrnovala pozorování po dobu 12 měsíců po ukončení léčby. Po ukončení podávání studijního léku se účinek udržel až do konce sledování, což svědčí o tom, že počáteční léčebný účinek dabigatran-etexilátu byl trvalý. Nebyl pozorován žádný rebound efekt. Na konci sledování byl počet příhod VTE u pacientů léčených dabigatran-etexilátem 6,9% oproti 10,7% ve skupině s placebem (poměr rizika 0,61 (95% CI 0,42, 0,88),  $p=0,0082$ ).

**Tabulka 29: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složený parametr z DVT a/nebo PE) do konce období po ukončení léčby ve studii RE-SONATE.**

	<b>dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Placebo</b>
Léčení pacienti	681	662
Opakované symptomatické VTE a související úmrtí	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Poměr rizika vs. placebo (95% interval spolehlivosti)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-hodnota pro Sekundární cílové parametry účinnosti	< 0,0001	
Opakované symptomatické VTE a úmrtí ze všech příčin	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95% interval spolehlivosti	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatická DVT	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95% interval spolehlivosti	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatická PE	1 (0,1%)	14 (2,1%)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Úmrtí související s VTE	0 (0)	0 (0)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Nevysvětlitelná úmrtí	0 (0)	2 (0,3%)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Úmrtí ze všech příčin	0 (0)	2 (0,3%)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09

#### *Klinické studie prevence tromboembolie u pacientů s protézami srdečních chlopní*

Studie fáze II zkoumala dabigatran-etexilát a warfarin u celkem 252 pacientů s nedávnou operací mechanické náhrady chlopně (tj. v rámci současného pobytu v nemocnici) a u pacientů, kteří podstoupili mechanickou náhradu srdeční chlopně před více než třemi měsíci. U dabigatran-etexilátu bylo pozorováno více tromboembolických příhod (především cévní mozkové příhody a symptomatická/asymptomatická trombóza protetické chlopně) a více krvácivých příhod než u warfarinu. U pacientů v časném pooperačním období se závažné krvácení projevovalo převážně jako hemoragické perikardiální výpotky, a to konkrétně u pacientů, kteří začali užívat dabigatran-etexilát časně (tj. 3. den) po operaci náhrady srdeční chlopně (viz bod 4.3).

#### *Pediatrická populace*

#### *Klinické studie profylaxe VTE po operaci velké kloubní náhrady*

*Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s jedním nebo více*

## rizikovými faktory

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění d povinnosti předložit výsledky studií s dabigatran-etexilátem u všech podskupin pediatrické populace pro indikaci primární prevence VTE u pacientů, kteří podstoupili plánovanou operaci totální náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu, a pro indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

### Léčba VTE a prevence opakované VTE u pediatrických pacientů

Studie DIVERSITY byla provedena s cílem prokázat účinnost a bezpečnost dabigatran-etexilátu ve srovnání se standardní léčbou (*standard of care*, SOC) při léčbě VTE u pediatrických pacientů od narození do věku méně než 18 let. Studie byla koncipována jako otevřená, randomizovaná, paralelní, non-inferiorní studie. Zařazení pacienti byli randomizováni podle schématu 2:1 buď k dabigatran-etexilátu ve vhodné lékové formě odpovídající věku (tobolky, obalené granule nebo perorální roztok) (dávky přizpůsobené věku a tělesné hmotnosti), nebo k SOC sestávající z nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo antagonistů vitamínu K (VKA) nebo fondaparinuxu (1 pacient ve věku 12 let). Primárním cílovým parametrem byl složený cílový parametr pacientů s úplným rozpuštěním trombu, bez recidivy VTE a bez úmrtí v souvislosti s VTE. Vylučovací kritéria zahrnovala aktivní meningitidu, encefalitidu a intrakraniální absces.

Celkem bylo randomizováno 267 pacientů. Z nich bylo 176 pacientů léčeno dabigatran-etexilátem a 90 pacientů podle SOC (1 randomizovaný pacient nebyl léčen). Celkem 168 pacientů bylo ve věku 12 až méně než 18 let, 64 pacientů ve věku 2 až méně než 12 let a 35 pacientů bylo mladších než 2 roky.

Z 267 randomizovaných pacientů splnilo 81 pacientů (45,8%) ve skupině s dabigatran-etexilátem a 38 pacientů (42,2%) ve skupině se SOC kritéria pro složený primární cílový parametr (úplné rozpuštění trombu, nepřítomnost recidivy VTE a nulová mortalita VTE související s úmrtím). Odpovídající rozdíl v míře prokázal non-inferioritu dabigatran-etexilátu oproti SOC. Konzistentní výsledky byly obecně pozorovány také napříč podskupinami: nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v účinku léčby pro podskupiny podle věku, pohlaví, regionu a přítomnosti určitých rizikových faktorů. Pro 3 různé věkové skupiny byly podíly pacientů, kteří dosáhli primárního cílového parametru účinnosti ve skupinách s dabigatran-etexilátem a SOC, 13/22 (59,1%) a 7/13 (53,8%) pro pacienty od narození do < 2 let, 21/43 (48,8%) a 12/21 (57,1%) pro pacienty ve věku 2 až < 12 let a 47/112 (42,0%) a 19/56 (33,9%) pro pacienty ve věku 12 až < 18 let.

Závažná krvácení byla hlášena u 4 pacientů (2,3%) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 2 pacientů (2,2%) ve skupině se SOC. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v době do první závažné krvácivé příhody. Třicet osm pacientů (21,6%) ve skupině s dabigatran-etexilátem a 22 pacientů (24,4%) ve skupině se SOC mělo jakoukoli hodnocenou krvácivou příhodu, většina z nich byla klasifikována jako méně závažná. Kombinovaný cílový parametr, tj. adjudikovaná závažná krvácivá příhoda (MBE) nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení (CRNM) (při léčbě), byl hlášen u 6 (3,4%) pacientů ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 3 (3,3%) pacientů ve skupině SOC.

Byla provedena otevřená, jednoramenná bezpečnostní prospektivní kohortová multicentrická studie fáze III (1160.108) s cílem posoudit bezpečnost dabigatran-etexilátu pro prevenci opakované VTE u pediatrických pacientů od narození do méně než 18 let. Do studie mohli být zařazení pacienti, kteří vyžadovali další antikoagulaci z důvodu přítomnosti klinického rizikového faktoru po ukončení úvodní léčby potvrzené VTE (po dobu nejméně 3 měsíců) nebo po ukončení studie DIVERSITY. Vhodní pacienti dostávali věkově a hmotnostně přizpůsobené dávky dabigatran-etexilátu ve vhodné lékové formě odpovídající věku (tobolky, obalené granule nebo perorální roztok) až do vymizení klinického rizikového faktoru nebo maximálně 12 měsíců. Primární cílové parametry studie zahrnovaly recidivu VTE, velké a malé krvácivé příhody a úmrtnost (celkovou a související s trombotickými nebo tromboembolickými příhodami) po 6 a 12 měsících. Výsledné události byly hodnoceny nezávislou zaslepenou rozhodovací komisí.

Celkem se do studie zapojilo 214 pacientů; z toho 162 pacientů ve věkové skupině 1 (od 12 do méně než 18 let), 43 pacientů ve věkové skupině 2 (od 2 do méně než 12 let) a 9 pacientů ve věkové skupině 3 (od narození do méně než 2 let). Během období léčby se u 3 pacientů (1,4%) během prvních 12 měsíců po zahájení léčby vyskytla potvrzená recidiva VTE. Potvrzené krvácivé příhody během léčebného období byly v prvních 12 měsících hlášeny u 48 pacientů (22,5%). Většina krvácivých příhod byla nezávažná. U



3 pacientů (1,4%) se během prvních 12 měsíců vyskytla závažná krvácivá příhoda potvrzená při posouzení. U 3 pacientů (1,4%) bylo během prvních 12 měsíců hlášeno CRNM krvácení potvrzené při posouzení. K žádnému úmrtí při léčbě nedošlo. Během období léčby se u 3 pacientů (1,4%) během prvních 12 měsíců objevil posttrombotický syndrom (PTS) nebo došlo ke zhoršení PTS.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle a úplně přeměňuje na dabigatran, který je v plazmě aktivní formou. Převažující metabolickou reakcí je štěpení proléčiva dabigatran-etexilátu esterázově katalyzovanou hydrolýzou na aktivní dabigatran. Absolutní biologická dostupnost dabigatranu po perorálním podání dabigatran-etexilátu byla přibližně 6,5%. Po perorálním podání dabigatran-etexilátu zdravým dobrovolníkům je farmakokinetický profil dabigatranu v plazmě charakterizován rychlým nárůstem plazmatických koncentrací s  $C_{max}$  dosaženou během 0,5 a 2,0 hodin po podání.

### Absorpce

Studie hodnotící pooperační absorpci dabigatran-etexilátu, za 1-3 hodiny po operaci, prokázala relativně pomalou absorpci ve srovnání s absorpcí u zdravých dobrovolníků, která vykazovala plynulý profil plazmatické koncentrace v čase bez vysokých maximálních plazmatických koncentrací. Vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo za 6 hodin po podání v pooperačním období v důsledku přispívajících faktorů, jako je anestezie, paréza trávicího traktu a chirurgické účinky nezávislé na perorální lékové formě léčivého přípravku. V další studii bylo prokázáno, že pomalá a opožděná absorpce je obvykle přítomna pouze v den operace. V dalších dnech je absorpce dabigatranu rychlá s vrcholovými plazmatickými koncentracemi dosaženými za 2 hodiny po podání léčivého přípravku.

Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost dabigatran-etexilátu, ale zpožďuje dobu dosažení maximálních plazmatických koncentrací o 2 hodiny.  $C_{max}$  a AUC byly úměrné dávce.

Biologická dostupnost po perorálním podání může být zvýšena o 75% po podání jedné dávky a o 37% v ustáleném stavu ve srovnání s referenčním složením tobolek, pokud jsou pelety užívány bez obalu tobolky z hypromelózy (HPMC). Proto má být při klinickém použití vždy zachována neporušenost tobolek HPMC, aby se zabránilo neúmyslnému zvýšení biologické dostupnosti dabigatran-etexilátu (viz bod 4.2).

### Distribuce

Byla pozorována nízká (34-35%) na koncentraci nezávislá vazba dabigatranu na lidské plazmatické bílkoviny. Distribuční objem dabigatranu 60-70 l převyšoval objem celkové tělesné vody, což svědčí o středně silné tkáňové distribuci dabigatranu.

### Biotransformace

Metabolismus a vylučování dabigatranu byly studovány po podání jedné intravenózní dávky radioaktivně značeného dabigatranu u zdravých mužů. Po intravenózní dávce byla radioaktivita dabigatranu vyloučena především močí (85%). Vylučování stolicí představovalo 6% podané dávky. Obnova celkové radioaktivity se pohybovala v rozmezí 88-94% podané dávky do 168 hodin po podání dávky.

Dabigatran podléhá konjugaci za vzniku farmakologicky aktivních acylglukuronidů. Existují čtyři polohové izomery, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglukuronid, z nichž každý tvoří méně než 10% celkového množství dabigatranu v plazmě. Stopy ostatních metabolitů byly detekovatelné pouze vysoce citlivými analytickými metodami. Dabigatran se vylučuje především v nezměněné formě močí, a to rychlostí přibližně 100 ml/min odpovídající rychlosti glomerulární filtrace.

### Eliminace

Plazmatické koncentrace dabigatranu vykazovaly biexponenciální pokles se středním terminálním poločasem 2,5 roku.

11 hodin u zdravých starších osob. Po více dávkách byl pozorován terminální poločas přibližně 12-14 hodin. Poločas byl nezávislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, jak je uvedeno v

tabulce 30.

### Zvláštní populace

#### *Renální insuficience*

Ve studiích fáze I je expozice (AUC) dabigatranu po perorálním podání dabigatran-etexilátu přibližně 2,7násobně vyšší u dospělých dobrovolníků se středně těžkou renální insuficiencí (CrCL mezi 30 a 50 ml/min) než u dobrovolníků bez renální insuficience.

U malého počtu dospělých dobrovolníků s těžkou renální insuficiencí (CrCL 10- 30 ml/min) byla expozice (AUC) dabigatranu přibližně 6násobně vyšší a poločas přibližně 2násobně delší než u populace bez renální insuficience (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

**Tabulka 30: Poločas celkového dabigatranu u zdravých osob a osob s poruchou funkce ledvin.**

<b>Glomerulární filtrace (CrCL,) [ml/min]</b>	<b>g průměr (gCV%; rozsah) poločas [h]</b>
≥ 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)

Kromě toho byla expozice dabigatranu ( nejnižší a na vrcholu) hodnocena v prospektivní otevřené randomizované farmakokinetické studii u pacientů s NVAF s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako clearance kreatininu [CrCl] 15- 30 ml/min), kteří dostávali dabigatran-etexilát v dávce 75 mg dvakrát denně. Tento režim vedl ke geometrickému průměru minimální koncentrace 155 ng/ml (gCV 76,9%) měřené bezprostředně před podáním další dávky a ke geometrickému průměru vrcholové koncentrace 202 ng/ml (gCV 70,6%) měřené dvě hodiny po podání poslední dávky.

Clearance dabigatranu hemodialýzou byla zkoumána u 7 dospělých pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin (ESRD) bez fibrilace síní. Dialýza byla prováděna při rychlosti průtoku dialyzátu 700 ml/min, čtyřhodinové délce trvání a průtoku krve buď 200 ml/min, nebo 350- 390 ml/min. To vedlo k odstranění 50%, resp. 60% koncentrace dabigatranu. Množství látky odstraněné dialýzou je úměrné rychlosti průtoku krve až do rychlosti průtoku krve 300 ml/min. Antikoagulační aktivita dabigatranu klesala s klesajícími plazmatickými koncentracemi a vztah FK/FD nebyl tímto postupem ovlivněn.

Medián CrCL ve studii RE-LY byl 68,4 ml/min. Téměř polovina (45,8%) pacientů v RE-LY měla CrCL > 50- < 80 ml/min. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL mezi 30 a 50 ml/min) měli v průměru 2,29násobně a 1,81násobně vyšší plazmatické koncentrace dabigatranu před a po podání dávky ve srovnání s pacienty bez poruchy funkce ledvin (CrCL ≥ 80 ml/min).

Medián CrCL ve studii RE-COVER byl 100,4 ml/min. Mírnou poruchu funkce ledvin mělo 21,7% pacientů (CrCL > 50- < 80 ml/min) a 4,5% pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin (CrCL mezi 30 a 50 ml/min). Pacienti s mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin měli v ustáleném stavu průměrně 1,8násobně a 3,6násobně vyšší plazmatické koncentrace dabigatranu před podáním dávky ve srovnání s pacienty s CrCL > 80 ml/min. Podobné hodnoty pro CrCL byly zjištěny ve studii RE-COVER II.

Medián CrCL ve studiích RE-MEDY a RE-SONATE byl 99,0 ml/min a 99,7 ml/min. Ve studiích RE-MEDY a RE-SONATE mělo 22,9% a 22,5% pacientů CrCL > 50- < 80 ml/min a 4,1% a 4,8% pacientů mělo CrCL mezi 30 a 50 ml/min.

#### *Starší pacienti*

Specifické farmakokinetické studie fáze I se staršími subjekty ukázaly zvýšení AUC o 40 až 60% a  $C_{max}$

o více než 25% ve srovnání s mladými subjekty. Vliv podle věku na expozici dabigatranu byl potvrzen ve studii RE-LY s přibližně o 31% vyššími minimálními hladinami u subjektů  $\geq 75$  let a o přibližně 22% nižšími minimálními hladinami u subjektů  $< 65$  let ve srovnání se subjekty mezi 65 a 75 lety (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

U 12 dospělých osob se středně těžkou jaterní insuficiencí (skóre B podle Childa a Pugh) nebyla pozorována žádná změna expozice dabigatranu ve srovnání s 12 kontrolními osobami (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Tělesná hmotnost*

U dospělých pacientů s tělesnou hmotností  $> 100$  kg byly minimální koncentrace dabigatranu přibližně o 20% nižší než u pacientů s tělesnou hmotností 50- 100 kg. Většina (80,8%) subjektů byla v kategorii  $\geq 50$  kg a  $< 100$  kg, přičemž nebyl zjištěn žádný jasný rozdíl (viz body 4.2 a 4.4). U dospělých pacientů s tělesnou hmotností  $< 50$  kg jsou k dispozici omezené klinické údaje.

#### *Pohlaví*

Expozice léčivé látky ve studiích primární prevence VTE byla přibližně o 40% až 50% vyšší u žen a není doporučena žádná úprava dávky. U pacientů s fibrilací síní měly ženy v průměru o 30% vyšší minimální koncentrace a koncentrace po podání dávky. Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

#### *Etnický původ*

Mezi pacienty kavkazské, afroamerické, hispánské, japonské a čínské rasy nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice dabigatranu.

#### *Pediatrická populace*

Perorální podávání dabigatran-etexilátu podle protokolem definovaného dávkovacího algoritmu vedlo k expozici v rozmezí pozorovaném u dospělých s DVT/PE. Na základě souhrnné analýzy farmakokinetických údajů studií DIVERSITY a 1160.108 byly pozorované geometrické průměrné minimální expozice 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml a 99,1 ng/ml u pediatrických pacientů s VTE ve věku 0 až  $< 2$  roky, 2 až  $< 12$  let a 12 až  $< 18$  let.

#### *Farmakokinetické interakce*

Interakční studie *in vitro* neprokázaly žádnou inhibici nebo indukci hlavních izoenzymů cytochromu P450. To potvrdily i studie *in vivo* se zdravými dobrovolníky, u nichž se neprokázaly žádné interakce mezi touto léčbou a následujícími léčivými látkami: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (interakce s transportérem P-gp) a diklofenak (CYP2C9).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje neodhalují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity.

Účinky pozorované ve studiích toxicity po opakovaném podání byly způsobeny nadměrným farmakodynamickým účinkem dabigatranu.

Byl pozorován vliv na plodnost samic v podobě snížení počtu implantací a zvýšení preimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (5násobek plazmatické expozice u pacientů). Při dávkách, které byly toxické pro matky (5- až 10násobek plazmatické hladiny expozice u pacientů), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení tělesné hmotnosti a životaschopnosti plodu spolu se zvýšením variability plodu. V pre- a postnatální studii bylo pozorováno zvýšení úmrtnosti plodů při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické hladině expozice 4násobně vyšší než byla pozorována u pacientů).

Ve studii juvenilní toxicity provedené na potkanech Han Wistar byla úmrtnost spojena s krvácením při podobných expozicích, při kterých bylo krvácení pozorováno u dospělých zvířat. U dospělých i mladých potkanů se má za to, že mortalita souvisí s nadměrnou farmakologickou aktivitou dabigatranu ve spojení s působením mechanických sil během podávání a při manipulaci. Údaje ze studie toxicity u juvenilních zvířat nenaznačily zvýšenou citlivost na toxicitu ani žádnou toxicitu specifickou pro juvenilní zvířata.

V celoživotních toxikologických studiích na potkanech a myších nebyl prokázán tumorigenní potenciál dabigatranu až do maximálních dávek 200 mg/kg.

Dabigatran, aktivní část dabigatran-etexilátu68 esylatee, přetrvává v životním prostředí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolek

Kyselina vinná  
Hyprolóza  
Mastek  
Hypromelóza

#### Obal tobolek

Indigokarmín (E132)  
Chlorid draselný  
Karagenan  
Oxid titaničitý (E171)  
Hypromelóza

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

18 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

#### Blistr:

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Blistr

OPA-Al-PVC/Al blistr obsahující 10, 30, 60 nebo 180 tvrdých tobolek.

OPA-Al-PVC/Al jednodávkové perforované blistry 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 nebo 180 x 1 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být uvedeny všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratorios León Farma S,A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ŠPANĚLSKO

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1769/007  
EU/1/23/1769/008  
EU/1/23/1769/009  
EU/1/23/1769/010  
EU/1/23/1769/011  
EU/1/23/1769/012  
EU/1/23/1769/013  
EU/1/23/1769/014  
EU/1/23/1769/015

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19 Únor 2024  
Datum posledního prodloužení registrace:  
:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg dabigatran-etexilátu (jako dabigatran-etexilát-mesilát).  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrdá tobolka velikosti 0 (přibližně 22 mm), se světle modrým neprůhledným víčkem a bílým neprůhledným tělem, naplněná bílými až nažloutlými peletami.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk  $\geq 75$  let; srdeční selhání (třída NYHA  $\geq$  II); diabetes mellitus; hypertenze.

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence opakované DVT a PE u dospělých.

Léčba žilních tromboembolických příhod (VTE) a prevence opakovaných VTE u pediatrických pacientů od narození do věku méně než 18 let.

Dávkovací formy vhodné pro daný věk viz bod 4.2.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dabigatran etexilate Leon Farma tobolky mohou užívat dospělí a pediatrickí pacienti ve věku 8 let a starší, kteří jsou schopni polykat tobolky vcelku. Dávka uvedená v příslušné dávkovací tabulce přípravku má být předeepsána na základě tělesné hmotnosti a věku dítěte.

Pro léčbu dětí mladších 8 let jsou na trhu k dispozici další věkově vhodné lékové formy:

- Pro podávání této populaci mohou být vhodnější jiné lékové formy, např. obalené granule, které lze použít u dětí mladších 12 let, jakmile je dítě schopno polykat měkkou stravu.
- Jiné lékové formy, jako je prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok, se mají používat pouze u dětí mladších než 1 rok.

*Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF) Léčba hluboké žilní trombózy a PE a prevence opakované hluboké žilní trombózy a PE u dospělých (DVT/PE)*

Doporučené dávky dabigatran-etexilátu v indikacích SPAF, DVT a PE jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1: Doporučené dávky pro SPAF, DVT a PE.**

	Doporučená dávka
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)	300 mg dabigatran-etexilátu užívaného jako jedna 150 mg tobolka dvakrát denně
Léčba hluboké žilní trombózy a PE a prevence opakovaných DVT a PE u dospělých pacientů (DVT/PE)	300 mg dabigatran-etexilátu užívaného ve formě jedné 150 mg tobolky dvakrát denně po léčbě parenterálním antikoagulanciem, která trvala nejméně 5 dnů.
<b>Doporučené snížení dávky</b>	
Pacienti ve věku $\geq 80$ let	denní dávka 220 mg dabigatran-etexilátu užívaná jako jedna 110 mg tobolka dvakrát denně.
Pacienti, kteří současně dostávají verapamil	
<b>Snížení dávky ke zvážení</b>	
Pacienti mezi 75 a 80 lety-	denní dávka dabigatran-etexilátu 300 mg nebo 220 mg má být zvolena na základě individuálního posouzení tromboembolického rizika a rizika krvácení.
Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30- 50 ml/min)	
Pacienti s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem	
Ostatní pacienti se zvýšeným rizikem krvácení	

U indikace DVT/PE je doporučení pro použití 220 mg dabigatran-etexilátu užívaného v jedné 110 mg tobolce dvakrát denně založeno na farmakokinetických a farmakodynamických analýzách a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno. Viz dále níže a body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2.

V případě nesnášenlivosti dabigatran-etexilátu mají být pacienti poučeni, aby se okamžitě poradili se svým ošetřujícím lékařem, aby mohli být převedeni na jiné přijatelné možnosti léčby prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie spojené s fibrilací síní nebo DVT/PE.

#### *Hodnocení funkce ledvin před léčbou dabigatran-etexilátem a během ní*

U všech pacientů a zejména u starších osob ( $> 75$  let), protože v této věkové skupině může být častá porucha funkce ledvin:

- Před zahájením léčby dabigatran-etexilátem je třeba posoudit funkci ledvin výpočtem clearance kreatininu (CrCL), aby se vyloučili pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj.  $CrCL < 30$  ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).
- Při podezření na zhoršení renálních funkcí během léčby (např. hypovolémie, dehydratace a v případě současného užívání některých léčivých přípravků) je třeba rovněž posoudit funkci ledvin.

Další požadavky u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů starších 75 let:

- Během léčby dabigatran-etexilátem má být funkce ledvin hodnocena nejméně jednou ročně nebo častěji podle potřeby v určitých klinických situacích, kdy je podezření, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a v případě současného užívání některých léčivých přípravků).

K odhadu funkce ledvin (CrCL v ml/min) se používá metoda dle Cockcroft-Gaulta.

### *Délka používání*

Délka užívání dabigatran-etexilátu v indikacích SPAF, DVT a PE je uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2: Délka užívání u SPAF a DVT/PE.**

<b>Indikace</b>	<b>Délka používání</b>
SPAF	Terapie má pokračovat dlouhodobě.
DVT/PE	Délka léčby má být individualizována po pečlivém zhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4). Krátkodobá léčba (nejméně 3 měsíce) má být založena na přítomnosti přechodných rizikových faktorů (např. nedávná operace, úraz, imobilizace) a delší léčba má být založena na trvalých rizikových faktorech nebo idiopatické DVT či PE.

### *Vynechaná dávka*

Zapomenutou dávku dabigatran-etexilátu lze užít ještě do 6 hodin před následující plánovanou dávkou. Pokud je čas do následující plánované dávky kratší než 6 hodin, je nutno zapomenutou dávku vynechat. Nikdy nesmí být užita dvojnásobná dávka, aby se nahradily vynechané jednotlivé dávky.

### *Ukončení podávání dabigatran-etexilátu*

Léčba dabigatran-etexilátem nemá být přerušena bez lékařského doporučení. Pacienti mají být poučeni, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, pokud se u nich objeví gastrointestinální příznaky, jako je dyspepsie (viz bod 4.8).

### *Převod na jinou léčbu*

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulancia:

S převodem z dabigatran-etexilátu na parenterální antikoagulans se doporučuje počkat 12 hodin po podání poslední dávky dabigatran-etexilátu (viz bod 4.5).

Z parenterálního antikoagulancia na dabigatran-etexilát:

Parenterální antikoagulans má být vysazeno a dabigatran-etexilát má být nasazen 0- 2 hodiny před dobou, kdy měla být podána další dávka alternativní léčby, nebo v době ukončení léčby v případě kontinuální léčby (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin (UFH)) (viz bod 4.5).

Z léčby dabigatran-etexilátem na antagonisty vitamínu K (VKA):

Doba zahájení podávání VKA má být upravena na základě CrCL takto:

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, VKA má být nasazena 3 dny před ukončením podávání dabigatran-etexilátu.
- CrCL  $\geq$  30- < 50 ml/min, VKA má být nasazena 2 dny před ukončením podávání dabigatran-etexilátu.

Protože dabigatran-etexilát může ovlivnit mezinárodní normalizovaný poměr (INR), bude INR lépe odražen účinek VKA až po vysazení dabigatran-etexilátu po dobu nejméně 2 dnů. Do té doby je třeba hodnoty INR interpretovat s opatrností.

Z léčby VKA na dabigatran-etexilát:

Podávání VKA má být ukončeno. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile je INR < 2,0.

### *Kardioverze (SPAF)*

Pacienti mohou během kardioverze zůstat na dabigatran-etexilátu.



### *Katetrová ablace fibrilace síní (SPAF)*

Katetrovou ablací lze provést u pacientů léčených dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně. Léčbu dabigatran-etexilátem není třeba přerušovat (viz bod 5.1).

### *Perkutánní koronární intervence (PCI) se stentováním (SPAF)*

Pacienti s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupí PCI se stentováním, mohou být léčeni pomocí dabigatran-etexilátu v kombinaci s protidestičkovými léky po dosažení hemostázy (viz bod 5.1).

### Zvláštní populace

#### *Starší osoby*

Úpravy dávek u této populace viz tabulka 1 výše.

#### *Pacienti s rizikem krvácení*

Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2) mají být pečlivě klinicky sledováni (pátrání po známkách krvácení nebo anémie). O úpravě dávky má rozhodnout lékař na základě vlastního uvážení po zhodnocení potenciálního přínosu a rizika pro konkrétního pacienta (viz tabulka 1 výše). Koagulační test (viz bod 4.4) může pomoci identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí dabigatranu. Pokud je u pacientů s vysokým rizikem krvácení zjištěna nadměrná expozice dabigatranu, doporučuje se snížená dávka 220 mg užívaná jako jedna 110 mg tobolka dvakrát denně. Při výskytu klinicky relevantního krvácení je třeba léčbu přerušit.

U osob s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem lze zvážit snížení dávky vzhledem ke zvýšenému riziku závažného gastrointestinálního krvácení (viz tabulka 1 výše a bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Léčba dabigatran-etexilátem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) je kontraindikována (viz bod 4.3).

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCL } 50 \leq 80 \text{ ml/min}$ ) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCL } 30 \text{--} 50 \text{ ml/min}$ ) je doporučená dávka dabigatran-etexilátu rovněž 300 mg užívaná jako jedna 150 mg tobolka dvakrát denně. U pacientů s vysokým rizikem krvácení je však třeba zvážit snížení dávky dabigatran-etexilátu na 220 mg užívaných jako jedna 110 mg tobolka dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pečlivý klinický dohled.

*Současné užívání dabigatran-etexilátu s mírnými až středně silnými inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), tj. amiodaronem, chinidinem nebo verapamilem.*

Při současném užívání amiodaronu nebo chinidinu není nutná úprava dávky (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

U pacientů, kteří současně dostávají verapamil, se doporučuje snížení dávky (viz tabulka 1 výše a body 4.4 a 4.5). V této situaci se dabigatran-etexilát a verapamil mají užívat současně.

#### *Tělesná hmotnost*

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2), ale u pacientů s tělesnou hmotností  $< 50 \text{ kg}$  se doporučuje pečlivé klinické sledování (viz bod 4.4).

## Pohlaví

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

## Pediatrická populace

V pediatrické populaci není použití dabigatran-etexilátu v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF.

### Léčba VTE a prevence opakované VTE u pediatrických pacientů

Léčba VTE u pediatrických pacientů má být zahájena po léčbě parenterálním antikoagulanciem, která trvala po dobu nejméně 5 dnů. V prevenci opakované VTE má být léčba zahájena po předchozí léčbě.

Tobolky dabigatran-etexilátu se užívají dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Dávkovací interval má být co nejbližší 12 hodinám.

Doporučená dávka tobolek dabigatran-etexilátu je založena na tělesné hmotnosti a věku pacienta, jak je uvedeno v tabulce 3. Tabulka uvádí jednotlivé dávky, které se mají podávat dvakrát denně. Dávku je třeba upravit podle tělesné hmotnosti a věku v průběhu léčby.

Pro kombinace tělesné hmotnosti a věku, které nejsou uvedeny v dávkovací tabulce, nelze poskytnout žádné doporučení pro dávkování.

**Tabulka 3:Jednotlivá a celková denní dávka dabigatran-etexilátu v miligramech (mg) podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v letech.**

Kombinace tělesné hmotnosti a věku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denní dávka v mg
Tělesná hmotnost v kg	Věk v letech	v mg	
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 vyžadující kombinaci více než jedné tablety:

300 mg: dvě 150 mg tablety nebo čtyři 75 mg tablety

260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg tableta nebo jedna 110 mg a dvě 75 mg tablety

220 mg: jako dvě 110 mg tablety

185 mg: jako jedna 75 mg a jedna 110 mg tableta

150 mg: jako jedna 150 mg tableta nebo dvě 75 mg tablety

### Hodnocení funkce ledvin před léčbou a během ní

Před zahájením léčby má být odhadnuta odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) pomocí Schwartzova vzorce (metodu používanou pro hodnocení kreatininu je třeba ověřit v místní laboratoři).

Léčba dabigatran-etexilátem u pediatrických pacientů s eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je kontraindikována (viz bod 4.3).

Pacienti s  $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$  mají být léčeni dávkou podle tabulky 3.

Během léčby má být funkce ledvin hodnocena v určitých klinických situacích, kdy existuje podezření, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. při hypovolemii, dehydrataci, při podávání některých souběžných léků apod.).

#### Délka používání

Délka léčby aji má být individuální na základě posouzení prospěchu a rizika.

#### Vynechaná dávka

Zapomenutou dávku dabigatran-etexilátu lze užít ještě do 6 hodin před následující plánovanou dávkou. Pokud je čas do následující plánované dávky kratší než 6 hodin, je nutno zapomenutou dávku vynechat.

Nikdy nesmí být užita dvojnásobná dávka, aby se nahradily vynechané jednotlivé dávky.

#### Ukončení podávání dabigatran-etexilátu

Léčba dabigatran-etexilátem nemá být přerušena bez lékařského doporučení. Pacienti nebo jejich pečovatelé mají být poučeni, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, pokud se u pacienta objeví gastrointestinální příznaky, jako je dyspepsie (viz bod 4.8).

#### Převod léčby

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulancia:  
přechodem z dabigatran-etexilátu na parenterální antikoagulans se doporučuje počkat 12 hodin po podání poslední dávky dabigatran-etexilátu (viz bod 4.5).

Z parenterálního antikoagulancia na dabigatran-etexilát:  
Parenterální antikoagulans má být vysazeno a dabigatran-etexilát má být nasazen 0- 2 hodiny před dobou, kdy měla být podána další dávka alternativní léčby, nebo v době ukončení léčby v případě kontinuální léčby (např. intravenózní nefrakcionovaný heparin (UFH)) (viz bod 4.5).

Z léčby dabigatran-etexilátem na antagonisty vitamínu K (VKA):  
Pacienti mají začít užívat VKA 3 dny před ukončením podávání dabigatran-etexilátu.  
Protože dabigatran-etexilát může ovlivnit mezinárodní normalizovaný poměr (INR), bude INR lépe odrážet účinek VKA až po vysazení dabigatran-etexilátu po dobu nejméně 2 dnů. Do té doby je třeba hodnoty INR interpretovat s opatrností.

Z léčby VKA na dabigatran-etexilát:  
Podávání VKA má být ukončeno. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile je  $INR < 2,0$ .

#### Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k perorálnímu podání.  
Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tobolky se mají polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody, aby se usnadnilo jejich podání do žaludku. Pacienti mají být poučeni, aby tobolku neotvírali, protože to může zvýšit riziko krvácení (viz body 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká porucha funkce ledvin ( $CrCL < 30 \text{ ml/min}$ ) u dospělých pacientů
- $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  u pediatrických pacientů
- Aktivní klinicky významné krvácení
- Léze nebo stav, pokud jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. To

může zahrnovat současnou nebo nedávnou gastrointestinální ulceraci, přítomnost zhoubných nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávnou operaci mozku, míchy nebo očí, nedávné intrakraniální krvácení, známé nebo předpokládané jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální cévní abnormality.

- Současná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), deriváty heparinu (fondaparinux atd.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban atd.) s výjimkou specifických okolností. Těmi jsou změna antikoagulační léčby (viz bod 4.2), pokud je UFH podáván v dávkách nezbytných k udržení otevřeného centrálního žilního nebo arteriálního katétru nebo pokud je UFH podáván během katetrové ablace pro fibrilaci síní (viz bod 4.5).
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění, u kterého se očekává, že bude mít vliv na přežití.
- Současná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémový ketokonazol, cyklosporin, itraconazol, dronedaron a fixní kombinace glekaprevir/pibrentasvir (viz bod 4.5).
- Protězy srdečních chlopní vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Riziko krvácení

Dabigatran-etexilát má být používán s opatrností u stavů se zvýšeným rizikem krvácení nebo při současném užívání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu inhibicí agregace krevních destiček. Během léčby může dojít ke krvácení v kterémkoli místě. Nevysvětlitelný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku by měl vést k pátrání po místě krvácení.

Pro dospělé pacienty v situacích ohrožení života nebo nekontrolovaného krvácení, kdy je zapotřebí rychlé zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu, je k dispozici specifická reverzní látka idarucizumab. Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena. Hemodialýza může dabigatran odstranit. U dospělých pacientů jsou dalšími možnostmi čerstvá plná krev nebo čerstvě zmrazená plazma, koncentrát koagulačního faktoru (aktivovaný nebo neaktivovaný), rekombinantní faktor VIIa nebo koncentráty trombocytů (viz také bod 4.9).

V klinických studiích byl dabigatran-etexilát spojen s vyšším výskytem závažného krvácení do gastrointestinálního traktu. Zvýšené riziko bylo pozorováno u starších osob ( $\geq 75$  let) při dávkovacím režimu 150 mg dvakrát denně. Další rizikové faktory (viz také tabulka 4) zahrnují současnou medikaci inhibitory agregace krevních destiček, jako je klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) nebo nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), a také přítomnost ezofagitidy, gastritidy nebo gastroezofageálního refluxu.

##### *Rizikové faktory*

Tabulka 4 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

**Tabulka 4: Faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.**

	<b>Rizikový faktor</b>
Farmakodynamické a kinetické faktory	Věk $\geq 75$ let

Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<p><b>Hlavní:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Středně těžká porucha funkce ledvin u dospělých pacientů (CrCL 30- 50 ml/min).</li> <li>· Silné inhibitory P-gp (viz body 4.3 a 4.5)</li> <li>· Mírný až středně silný inhibitor P-gp souběžná medikace (např. amiodaron, verapamil, chinidin a tikagrelor; viz bod 4.5).</li> </ul> <p><b>Vedlejší:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Nízká tělesná hmotnost (&lt; 50 kg) u dospělých</li> </ul>
Farmakodynamické interakce (viz bod 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ASA a další inhibitory agregace krevních destiček, jako je klopidogrel.</li> <li>· NSAIDs</li> <li>· SSRI nebo SNRI</li> <li>· Další léčivé přípravky, které mohou narušit hemostázu</li> </ul>
Nemoci / postupy se speciálními riziky krvácení	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Vrozené nebo získané poruchy srážlivosti krve</li> <li>· Trombocytopenie nebo funkční defekty krevních destiček</li> <li>· Nedávná biopsie, závažné trauma</li> <li>· Bakteriální endokarditida</li> <li>· Ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux</li> </ul>

U dospělých pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 5.2).

Současné užívání dabigatran-etexilátu s inhibitory P-gp nebylo u pediatrických pacientů studováno, ale může zvýšit riziko krvácení (viz bod 4.5).

#### Bezpečnostní opatření a řízení rizika, léčba při riziku krvácení

Ohledně léčby krvácivých komplikací viz také bod 4.9.

#### *Posouzení přínosů a rizik*

Přítomnost lézí, stavů, postupů a/nebo farmakologické léčby (např. NSAID, antiagregancia, SSRI a SNRI, viz bod 4.5), které významně zvyšují riziko závažného krvácení, vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik. Dabigatran-etexilát má být podáván pouze v případě, že přínos převažuje nad riziky krvácení.

U pediatrických pacientů s rizikovými faktory, včetně pacientů s aktivní meningitidou, encefalitidou a intrakraniálním abscesem, jsou k dispozici omezené klinické údaje (viz bod 5.1). U těchto pacientů má být dabigatran-etexilát podáván pouze v případě, že očekávaný přínos převáží nad riziky krvácení.

#### *Pečlivý klinický dohled*

Po celou dobu léčby se doporučuje pečlivé sledování příznaků krvácení nebo anémie, zejména v případě kombinace rizikových faktorů (viz tabulka 4 výše). Zvláštní opatrnosti je třeba dbát v případě, že dabigatran-etexilát je podáván současně s verapamilem, amiodaronem, chinidinem nebo klaritromycinem (inhibitory P-gp) a zejména při výskytu krvácení, zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.5).

U pacientů současně léčených NSAID se doporučuje pečlivé sledování příznaků krvácení (viz bod

4.5).

#### *Ukončení podávání dabigatran-etexilátu*

U pacientů, u nichž dojde k akutnímu selhání ledvin, musí být dabigatran-etexilát vysazen (viz také bod 4.3).

Při výskytu závažného krvácení je třeba léčbu přerušit, vyšetřit zdroj krvácení a u dospělých pacientů lze zvážit použití specifického reverzního přípravku (idarucizumabu). Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena. Hemodialýza může dabigatran odstranit.

#### *Použití inhibitorů protonové pumpy*

K prevenci krvácení z trávicího traktu lze zvážit podání inhibitoru protonové pumpy (PPI). U pediatrických pacientů je při léčbě inhibitory protonové pumpy nutné se řídit místními doporučeními uvedenými v informacích o přípravku.

#### *Laboratorní koagulační parametry*

Ačkoli tento léčivý přípravek obecně nevyžaduje rutinní antikoagulační monitorování, měření antikoagulace související s dabigatranem může být užitečné pro odhalení nadměrně vysoké expozice dabigatranu v přítomnosti dalších rizikových faktorů. Dilutovaný trombinový čas (dTT), ekarinový čas srážení (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale výsledky je třeba interpretovat s opatrností vzhledem k variabilitě mezi testy (viz bod 5.1). Test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) je u pacientů užívajících dabigatran-etexilát nespolehlivý a bylo hlášeno falešně pozitivní zvýšení INR. Proto se testy INR nemají provádět.

V tabulce 5 jsou uvedeny prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough) pro dospělé pacienty, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení. Příslušné prahové hodnoty pro pediatrické pacienty nejsou známy (viz bod 5.1).

**Tabulka 5: Prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci pro dospělé pacienty, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení.**

Test (hodnota při minimální koncentraci)	Indikace
	<b>SPAF a DVT/PE</b>
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-násobek horní hranice normy]	> 3
aPTT [x-násobek horní hranice normy]	> 2
INR	Nemá se provádět

#### Použití fibrinolytických léčivých přípravků k léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

Použití fibrinolytických léčivých přípravků k léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody lze zvážit, pokud u pacienta dTT, ECT nebo aPTT nepřekračují horní hranici normy (ULN) podle místního referenčního rozmezí.

#### Chirurgické zákroky a intervence

U pacientů užívajících dabigatran-etexilát, kteří podstupují chirurgické nebo invazivní zákroky, je zvýšené riziko krvácení. Chirurgické zákroky proto mohou vyžadovat dočasné přerušování podávání dabigatran-etexilátu .

Pacienti mohou během kardioverze zůstat na dabigatran-etexilátu. Léčbu dabigatran-etexilátem (150 mg dvakrát denně) není třeba přerušovat u pacientů podstupujících katetrovou ablací pro fibrilaci síní (viz bod 4.2).

Při dočasném přerušení léčby z důvodu intervencí je třeba dbát zvýšené opatrnosti a je nutné monitorovat antikoagulační účinek. Clearance dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí může trvat déle (viz bod 5.2). Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv zákrokem. V takových případech může koagulační test (viz body 4.4 a 5.1) pomoci určit, zda je hemostáza stále narušena.

#### Naléhavé operace nebo neodkladné zákroky

Podávání dabigatran-etexilátu má být dočasně přerušeno. V případě potřeby rychlého zvrátí antikoagulačního účinku je pro dospělé pacienty k dispozici specifický reverzní přípravek (idarucizumab) k dabigatranu. Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena. Hemodialýzou lze dabigatran odstranit.

Ukončení léčby dabigatranem vystavuje pacienty trombotickému riziku jejich základního onemocnění. Léčbu dabigatran-etexilátem lze znovu zahájit za 24 hodin po podání idarucizumabu, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo adekvátní hemostázy.

#### Subakutní operace/intervence

Podávání dabigatran-etexilátu má být dočasně přerušeno. Operace/intervence má být odložena, pokud je to možné, alespoň na 12 hodin po podání poslední dávky. Pokud nelze operaci odložit, může se zvýšit riziko krvácení. Toto riziko krvácení je třeba zvážit vzhledem k naléhavosti zákroku.

#### Elektivní operace

Pokud je to možné, je třeba dabigatran-etexilát vysadit nejméně 24 hodin před invazivními nebo chirurgickými zákroky. U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo u velkých chirurgických zákroků, kde může být vyžadována úplná hemostáza, zvažte vysazení dabigatran-etexilátu 2- 4 dny před operací.

Tabulka 6 shrnuje pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými zákroky u dospělých pacientů.

**Tabulka 6: Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými zákroky u dospělých pacientů.**

Funkce ledvin (CrCL v ml/min)	Odhadovaný poločas (hodin)	Dabigatran-etexilát má být před plánovanou operací vysazen.	
		Vysoké riziko krvácení nebo závažná operace	Standardní riziko
≥ 80	~ 13	2 dny před	24 hodin před
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 dny před	1- 2 dny před
≥ 30- < 50	~ 18	4 dny před	2- 3 dny před (> 48 hodin)

Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými zákroky u pediatrických pacientů jsou shrnuta v tabulce 7.

**Tabulka 7: Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými zákroky u pediatrických pacientů.**

Funkce ledvin (eGFR v ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Přerušení podávání dabigatranu před plánovanou operací
> 80	24 hodin před
50- 80	2 dny před
< 50	Tito pacienti nebyli studováni (viz bod 4.3).

## Spinální anestezie/epidurální anestezie/lumbální punkce

Zákroky, jako je spinální anestezie, mohou vyžadovat úplnou hemostatickou funkci.

Riziko vzniku spinálního nebo epidurálního hematomu se může zvýšit v případě traumatické nebo opakované punkce a při dlouhodobém používání epidurálních katétrů. Po odstranění katétru je třeba dodržet interval nejméně 2 hodin před podáním první dávky dabigatran-etexilátu. Tito pacienti vyžadují časté sledování z hlediska neurologických příznaků a symptomů spinálního nebo epidurálního hematomu.

## Pooperační fáze

Léčba dabigatran-etexilátem má být obnovena/zahájena po invazivním zákroku nebo chirurgickém zákroku co nejdříve, pokud to klinická situace dovolí a byla dosažena adekvátní hemostáza.

Pacienti s rizikem krvácení nebo pacienti s rizikem nadměrné expozice, zejména pacienti se sníženou funkcí ledvin (viz také tabulka 4), mají být léčeni s opatrností (viz body 4.4 a 5.1).

## Pacienti s vysokým rizikem chirurgické mortality a s vnitřními rizikovými faktory tromboembolických příhod

U těchto pacientů jsou k dispozici jen omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu, a proto mají být léčeni s opatrností.

## Porucha funkce jater

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy > 2 ULN byli z hlavních studií vyloučeni. U této subpopulace pacientů nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou, a proto se použití dabigatran-etexilátu u této populace nedoporučuje. Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění, u nichž se očekává jakýkoli vliv na přežití, jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

## Interakce s induktory P-gp

Očekává se, že současné podávání induktorů P-gp povede ke snížení plazmatických koncentrací dabigatranu a je třeba se mu vyhnout (viz body 4.5 a 5.2).

## Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulantia (DOAC) včetně dabigatran-etexilátu se nedoporučují pacientům s anamnézou trombózy, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zejména u pacientů, kteří jsou trojnásobně pozitivní (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2- glykoproteinu I), by léčba DOACs mohla být spojena se zvýšeným výskytem opakovaných trombotických příhod ve srovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

## Infarkt myokardu (MI)

Ve studii fáze III RE-LY (SPAF, viz bod 5.1) byla celková míra výskytu infarktu myokardu 0,82, 0,81 a 0,64 %/rok pro dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně, dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně a warfarin, což představuje zvýšení relativního rizika pro dabigatran o 29 % a 27 % ve srovnání s warfarinem. Bez ohledu na terapii bylo nejvyšší absolutní riziko infarktu myokardu pozorováno u následujících podskupin s podobným relativním rizikem: pacienti s předchozím infarktem myokardu, pacienti ve věku  $\geq 65$  let s diabetem nebo ischemickou chorobou srdeční, pacienti s ejekční frakcí levé komory < 4 % a pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Dále bylo vyšší riziko infarktu myokardu pozorováno u pacientů současně užívajících ASA plus klopidogrel nebo samotný klopidogrel.

Ve třech aktivně kontrolovaných studiích fáze III DVT/PE byl zaznamenán vyšší výskyt infarktu u myokardu pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát, než u pacientů, kteří dostávali warfarin: 0,4%



oproti 0,2% v krátkodobých studiích RE-COVER a RE-COVER II a 0,8% oproti 0,1% v dlouhodobé studii RE-MEDY. Toto zvýšení bylo v této studii statisticky významné ( $p=0,022$ ).

Ve studii RE-SONATE, která srovnávala dabigatran-etexilát s placebem, byla míra výskytu infarktu myokardu 0,1% u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát, a 0,2% u pacientů, kteří dostávali placebo.

#### Pacienti s aktivním maligním nádorovým onemocněním (DVT/PE, pediatričtí pacienti s VTE)

Účinnost a bezpečnost u pacientů s DVT/PE s aktivním nádorovým onemocněním nebyla stanovena. Údaje o účinnosti a bezpečnosti u pediatrických pacientů s aktivním nádorovým onemocněním jsou omezené.

#### Pediatrická populace

U některých velmi specifických pediatrických pacientů, např. u pacientů s onemocněním tenkého střeva, kde může být ovlivněno vstřebávání, je třeba zvážit použití antikoagulancia s parenterální cestou podání.

### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

#### Interakce transportérů

Dabigatran-etexilát je substrátem pro efluxní transportér P-gp. Očekává se, že současné podávání inhibitorů P-gp (viz tabulka 8) povede ke zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu.

Pokud není výslovně popsáno jinak, je při současném podávání dabigatranu se silnými inhibitory P-gp nutný pečlivý klinický dohled (pátrání po příznacích krvácení nebo anémie). V kombinaci s některými inhibitory P-gp může být nutné snížení dávky (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

#### **Tabulka 8: Interakce transportérů.**

<u>Inhibitory P-gp</u>	
<i>Současné použití kontraindikováno (viz bod 4.3)</i>	
Ketokonazol	Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu 2,38násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu 2,35násobně, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny 2,53násobně, respektive 2,49násobně.
Dronedaron	Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu asi 2,4násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu asi 2,3násobně, a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně, respektive 1,9násobně, po jedné dávce 400 mg dabigatran-etexilátu`
Ítrakonazol, Cyklosporin	Na základě výsledků <i>in vitro</i> lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu.
Glekaprevir / pibrentasvir	Bylo prokázáno, že současné užívání dabigatran-etexilátu s fixní kombinací dávek inhibitorů P-gp glekapreviru/pibrentasviru zvyšuje expozici dabigatranu a může zvýšit riziko krvácení.
<u>Současné použití se nedoporučuje</u>	

Takrolimus	Bylo zjištěno, že takrolimus má <i>in vitro</i> podobný inhibiční účinek na P-gp jako itraconazolu a cyklosporin. Dabigatran-etexilát nebyl společně s takrolimem klinicky studován. Nicméně omezené klinické údaje s jiným substrátem P-gp (everolimus) naznačují, že inhibice P-gp takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů P-gp.
<b>Opatrnost v případě souběžného použití (viz body 4.2 a 4.4).</b>	
Verapamil	Při současném podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s perorálním verapamilem se hodnoty $C_{max}$ a AUC dabigatranu zvýšily, ale velikost této změny se liší v závislosti na době podání a lékové formě verapamilu (viz body 4.2 a 4.4).  Největší zvýšení expozice dabigatranu bylo pozorováno u první dávky verapamilu s okamžitým uvolňováním podané jednu hodinu před užitím dabigatran-etexilátu (zvýšení $C_{max}$ přibližně 2,8násobně a AUC přibližně 2,5násobně). Účinek se postupně snižoval při podání přípravku s prodlouženým uvolňováním (zvýšení $C_{max}$ přibližně 1,9násobně a AUC přibližně 1,7násobně) nebo při podání více dávek verapamilu (zvýšení $C_{max}$ přibližně 1,6násobně a AUC přibližně 1,5násobně). dabigatran-etexilátu Při podání verapamilu 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu nebyla pozorována žádná významná interakce (zvýšení $C_{max}$ přibližně 1,1násobně a AUC přibližně 1,5násobně).
Amiodaron	Při současném podávání dabigatran-etexilátu s jednorázovou perorální dávkou 600 mg amiodaronu se rozsah a rychlost absorpce amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA v podstatě nezměnily. AUC dabigatranu se zvýšila přibližně 1,6násobně a $C_{max}$ 1,5násobně. Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu může možnost interakce existovat ještě několik týdnů po ukončení podávání amiodaronu (viz body 4.2 a 4.4).
Chinidin	Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou 2. hodinu až do celkové dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně po dobu 3 po sobě jdoucích dnů, v 3. den buď s chinidinem, nebo bez něj. $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu a $C_{max,ss}$ se při současném podávání chinidinu zvýšily v průměru 1,53násobně, resp. 1,56násobně (viz body 4.2 a 4.4).
Klarithromycin	Když byl klarithromycin (500 mg dvakrát denně) podáván společně s dabigatran-etexilátu u zdravých dobrovolníků, zvýšení AUC přibližně 1,19násobně a zvýšení AUC přibližně 1,20násobně a $C_{max}$ přibližně 1,15násobně.
Tikagrelor	Při současném podání jedné dávky 75 mg dabigatran-etexilátu současně s nasycovací dávkou 180 mg tikagreloru se AUC dabigatranu zvýšila 1,73násobně a $C_{max}$ 1,95násobně. Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně u $C_{max}$ a 1,46násobně u AUC.  Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v ustáleném stavu) zvýšilo $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,49násobně a 1,65násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem samostatně. Když byla podána nasycovací dávka 180 mg tikagreloru 2 hodiny po podání 110 mg dabigatran-etexilátu (v ustáleném stavu), zvýšení $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu a $C_{max,ss}$ se snížilo na 1,27násobek, resp. 1,23násobek ve srovnání s dabigatran-etexilátem podaným samostatně. Toto odstupňované podávání je doporučeným podáváním pro zahájení léčby tikagrelorem se nasycovací dávkou.  Současné podávání 90 mg tikagreloru dvakrát denně (udržovací dávka) s 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravenou $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,26násobně, resp. 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.

Posakonazol	Posakonazol také do určité míry inhibuje P-gp, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání dabigatran-etexilátu s posakonazolem je třeba dbát zvýšené opatrnosti.
<b>Induktory P-gp</b>	
<i>Současnému užívání je třeba se vyhnout.</i>	
např. rifampicin, Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum), karbamazepin nebo fenytoin.	Očekává se, že souběžné podávání bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu  Předcházející podávání rifampicinu jako zkušebního induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou koncentraci dabigatranu o 65,5% a celkovou expozici dabigatranu o 67%. Do 7. dne po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil, a v důsledku toho se expozice dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebylo pozorováno další zvýšení biologické dostupnosti.
<b>Inhibitory proteáz, jako je ritonavir</b>	
<i>Současné použití se nedoporučuje</i>	
např. ritonavir a jeho kombinace s jinými proteázami inhibitory	Ty ovlivňují P-gp (buď jako inhibitor, nebo jako induktor). Nebyly studovány a proto se nedoporučují k současné léčbě s dabigatran-etexilátem.
<b>Substrát P-gp</b>	
Digoxin	Ve studii provedené s 24 zdravými osobami byl dabigatran-etexilátu podáván současně s digoxinem. Nebyly pozorovány žádné změny v expozici digoxinu ani klinicky relevantní změny v expozici dabigatranu.

#### Antikoagulancia a antiagregační léčivé přípravky

Nejsou žádné nebo jsou jen omezené zkušenosti s následující léčbou, která může zvyšovat riziko krvácení při současném užívání s dabigatran-etexilátem: antikoagulancia, jako je nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH) a deriváty heparinu (fondaparinux, desirudin), trombolytické léčivé přípravky a antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulancia (viz bod 4.3), a léčivé přípravky proti agregaci krevních destiček, jako jsou antagonisté receptorů GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfinpyrazon (viz bod 4.4).

Z údajů shromážděných ve studii fáze III RE-LY (viz bod 5.1) bylo zjištěno, že současné užívání jiných perorálních nebo parenterálních antikoagulancií zvyšuje míru závažného krvácení u dabigatran-etexilátu i warfarinu přibližně 2,5násobně, což se týká především situací při přechodu z jednoho antikoagulancia na druhé (viz bod 4.3). Současné užívání antiagregancií, ASA nebo klopidogrelu navíc přibližně zdvojnásobuje míru výskytu závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu (viz bod 4.4).

UFH lze podávat v dávkách nezbytných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru nebo během katérové ablace u fibrilace síní (viz bod 4.3).

#### **Tabulka 9: Interakce s antikoagulancii a antiagregačními léčivými přípravky.**

NSAIDs	Bylo prokázáno, že NSAID podávané ke krátkodobé analgezii nejsou spojeny se zvýšeným rizikem krvácení při podávání společně s dabigatran-etexilátem. Při chronickém užívání ve studii RE-LY zvyšovala NSAID riziko krvácení přibližně o 50% jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu.
Klopidogrel	U mladých zdravých dobrovolníků mužského pohlaví současné podávání dabigatran-etexilátu a klopidogrelu nevedlo k dalšímu prodloužení doby kapilárního krvácení ve srovnání s monoterapií klopidogrelem. Kromě toho zůstaly $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry pro účinek dabigatranu nebo inhibice agregace krevních destiček jako míra účinku klopidogrelu v podstatě nezměněny při porovnání kombinované léčby a příslušné monoterapie. Při nasycovací dávce 300 mg, resp. 600 mg klopidogrelu se $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily přibližně o 30- 40% (viz bod 4.4).
ASA	Současné podávání ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně může zvyšovat riziko jakéhokoli krvácení z 12% na 18% a 24% u 81 mg a 325 mg ASA (viz bod 4.4).
LMWH	Současné užívání LMWH, jako je enoxaparin s dabigatran-etexilátem, nebylo specificky zkoumáno. Po převodu z 3denní léčby 40 mg enoxaparinu jednou denně s.c. byla 24 hodin po podání poslední dávky enoxaparinu expozice dabigatranu mírně nižší než po podání samotného dabigatran-etexilátu (jednotlivá dávka 220 mg). Po podání dabigatran-etexilátu s předlčením enoxaparinem byla pozorována vyšší anti-FXa/FIIa aktivita než po podání samotného dabigatran-etexilátu. To se považuje za důsledek přenosu účinku léčby enoxaparinem a nepovažuje se to za klinicky relevantní. Ostatní antikoagulační testy související s dabigatranem se předlčením enoxaparinem významně nezměnily.

#### Další interakce

#### **Tabulka 10: Další interakce.**

<u>Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI).</u>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovaly riziko krvácení u RE-LY ve všech léčebných skupinách,
<u>Látky ovlivňující pH žaludku</u>	
Pantoprazol	Při současném podávání dabigatran-etexilátu s pantoprazolem byl pozorován pokles AUC dabigatranu přibližně o 30%. Pantoprazol a další inhibitory protonové pumpy (PPI) byly v klinických studiích podávány společně s dabigatran-etexilátem a nezdálo se, že by souběžná léčba PPI snižovala účinnost dabigatran-etexilátu.
Ranitidin	Podávání ranitidinu společně s dabigatran-etexilátem nemělo žádný klinicky relevantní vliv na rozsah absorpce dabigatranu.

#### Interakce spojené s metabolickým profilem dabigatran-etexilátu a dabigatranu

Dabigatran-etexilát a dabigatran se nemetabolizují systémem cytochromu P450 a nemají žádné účinky *in vitro* na lidské enzymy cytochromu P450. Proto se neočekávají související interakce s léčivými přípravky s dabigatranem.

#### Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku se musí během léčby dabigatran-etexilátem vyhnout těhotenství.

### Těhotenství

Údaje o použití dabigatran-etexilátu u těhotných žen jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. dabigatran-etexilát se nemá používat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné.

### Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o vlivu dabigatranu na kojence během kojení. Kojení má být během léčby dabigatran-etexilátem přerušeno.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí.

Ve studiích na zvířatech byl pozorován vliv na fertilitu samic v podobě snížení počtu implantací a zvýšení preimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (což představuje 5násobně vyšší hladinu plazmatické expozice ve srovnání s pacienty). Žádné jiné účinky na fertilitu samic nebyly pozorovány. Na mužskou plodnost nebyl zaznamenán žádný vliv. Při dávkách, které byly toxické pro matky (což představuje 5 až 10krát vyšší hladinu plazmatické expozice ve srovnání s pacienty), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení tělesné hmotnosti plodu a embryofetální životaschopnosti spolu se zvýšením variability plodu. V pre- a postnatální studii bylo pozorováno zvýšení úmrtnosti plodu při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající 4násobně vyšší hladině plazmatické expozice, než byla pozorována u pacientů).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dabigatran-etexilát nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Dabigatran-etexilát byl v klinických studiích hodnocen celkem u přibližně 64 000 pacientů, z toho přibližně 35 000 pacientů bylo léčeno dabigatran-etexilátem. Nežádoucí účinky se vyskytly celkem u 22% pacientů s fibrilací síní léčených pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie (dlouhodobá léčba po dobu až 3 let), u 14% pacientů léčených pro prevenci DVT/PE a u 15% pacientů léčených pro prevenci DVT/PE.

Nejčastěji hlášenými příhodami jsou krvácení, která se vyskytují přibližně v 16,6% u pacientů s fibrilací síní dlouhodobě léčených pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a ve 14,4% u dospělých pacientů léčených pro DVT/PE. Dále se krvácení vyskytlo u 19,4% pacientů ve studii prevence DVT/PE RE-MEDY (dospělí pacienti) a u 10,5% pacientů ve studii prevence DVT/PE RE-SONATE (dospělí pacienti).

Vzhledem k tomu, že populace pacientů léčených ve třech indikacích nejsou srovnatelné a krvácivé příhody jsou rozděleny do několika tříd orgánových systémů (SOC), je souhrnný popis závažného a jakéhokoli krvácení rozdělen podle indikací a uveden v tabulkách 12- 15 níže.

Ačkoli je četnost výskytu v klinických studiích nízká, může dojít k závažnému nebo těžkému krvácení, které může bez ohledu na umístění vést k invaliditě, ohrožení života nebo dokonce k úmrtí.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 11 uvádí nežádoucí účinky zjištěné studiiemi a postmarketingovými údaji v indikaci prevence tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní, léčba DVT/PE a prevence DVT/PE. Jsou seřazeny pod položkami systémové orgánové třídy (SOC) a četnosti podle následující konvence. velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze odhadnout).

**Tabulka 11: Nežádoucí účinky.**

	Frekvence	
SOC / Preferovaný termín.	Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní	DVT/PE Léčba a prevence DVT/PE
Poruchy krve a lymfatického systému		
Anémie	Časté	Méně časté
Snížení hladiny hemoglobinu	Méně časté	Není známo
Trombocytopenie	Méně časté	Vzácné
Snížení hematokritu	Vzácné	Není známo
Neutropenie	Není známo	Není známo
Agranulocytóza	Není známo	Není známo
Poruchy imunitního systému		
Hypersenzitivita na léky	Méně časté	Méně časté
Vyrážka	Méně časté	Méně časté
Pruritus	Méně časté	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné	Vzácné
Angioedém	Vzácné	Vzácné
Kopřivka	Vzácné	Vzácné
Bronchospasmus	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému		
Intrakraniální krvácení	Méně časté	Vzácné
Cévní poruchy		
Hematom	Méně časté	Méně časté
Krvácení	Méně časté	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Epistaxe	Časté	Časté
Hemoptýza	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy		
Krvácení do zažívacího traktu	Časté	Časté
Bolest břicha	Časté	Méně časté
Průjem	Časté	Méně časté
Dyspepsie	Časté	Časté
Nevlnost	Časté	Méně časté
Krvácení z konečníku	Méně časté	Časté
Hemoroidální krvácení	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální vřed, včetně jícnový vřed	Méně časté	Méně časté
Gastroezofagitida	Méně časté	Méně časté
Gastroezofageální refluxní choroba	Méně časté	Méně časté
Zvracení	Méně časté	Méně časté

Dysfagie	Méně časté	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest		
Abnormální jaterní funkce/ abnormální funkční jaterní test	Méně časté	Méně časté
Alaninaminotransferáza zvýšená	Méně časté	Méně časté
Aspartátaminotransferáza zvýšený	Méně časté	Méně časté
Zvýšení jaterních enzymů	Vzácné	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Krvácení do kůže	Časté	Časté
Alopecie	Není známo	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Hemartróza	Vzácné	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest		
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Krvácení v místě vpichu	Vzácné	Vzácné
Krvácení v místě katétru	Vzácné	Vzácné
Poranění , otravy a procedurální komplikace		
Traumatické krvácení	Vzácné	Méně časté
Krvácení v místě incize	Vzácné	Vzácné

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Krvácivé reakce*

Vzhledem k farmakologickému způsobu účinku může být užívání dabigatran-etexilátu spojeno se zvýšeným rizikem okulního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu. Příznaky, symptomy a závažnost (včetně fatálního výsledku) se budou lišit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie. V klinických studiích bylo při dlouhodobé léčbě dabigatran-etexilátem ve srovnání s léčbou VKA častěji pozorováno slizniční krvácení (např. gastrointestinální, genitourinární). Kromě odpovídajícího klinického sledování má tedy pro odhalení okulního krvácení význam i laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu. Riziko krvácení může být zvýšeno u některých skupin pacientů, např. u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a/nebo při současné léčbě ovlivňující hemostázu nebo při užívání silných inhibitorů P-gp (viz bod 4.4 Riziko krvácení). Hemoragické komplikace se mohou projevit slabostí, bledostí, závratěmi, bolestmi hlavy nebo nevysvětlitelnými otoky, dušností a nevysvětlitelným šokem.

U dabigatran-etexilátu byly hlášeny známé krvácivé komplikace, jako je kompartment syndrom a akutní selhání ledvin v důsledku hypoperfuze a antikoagulancii indukovaná nefropatie u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Proto je třeba při hodnocení stavu u každého antikoagulovaného pacienta zvážit možnost krvácení. Pro dospělé pacienty je v případě nekontrolovatelného krvácení k dispozici specifický reverzní přípravek pro dabigatran, idarucizumab (viz bod 4.9).

#### *Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)*

V tabulce 12 jsou uvedeny krvácivé příhody rozdělené na závažné a jakékoli krvácení v klíčové studii hodnotící prevenci tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní.

**Tabulka 12: Krvácivé příhody ve studii hodnotící prevenci tromboembolické mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní.**

	<b>Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně</b>	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Warfarin</b>
Randomizované subjekty	6 015	6 076	6 022
Velké krvácení	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Intrakraniální krvácení	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Krvácení z trávicího traktu	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Fatální krvácení	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Mírné krvácení	1 566 (13,16%)	1 787 (14,85%)	1 931 (16,37%)
Jakékoli krvácení	1 759 (14,78%)	1 997 (16,60%)	2 169 (18,39%)

Osoby randomizované k dabigatran-etexilátu v dávce 110 mg dvakrát denně nebo 150 mg dvakrát denně měly významně nižší riziko život ohrožujícího krvácení a intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem [ $p < 0,05$ ]. U obou sil dabigatran-etexilátu byla rovněž statisticky významně nižší celková míra krvácení. Osoby randomizované k podávání 110 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně měly významně nižší riziko závažných krvácení ve srovnání s warfarinem (poměr rizik 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). Osoby randomizované k léčbě dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně měly významně vyšší riziko závažného krvácení z trávicího traktu ve srovnání s warfarinem (poměr rizik 1,48 [ $p=0,0005$ ]). Tento účinek byl pozorován především u pacientů ve věku  $\geq 75$  let. Klinický přínos dabigatranu s ohledem na prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a snížení rizika ICH ve srovnání s warfarinem zůstává zachován napříč jednotlivými podskupinami, např. poruchou funkce ledvin, věkem, souběžným užíváním léčivých přípravků, jako jsou antiagregancia nebo inhibitory P-gp. Zatímco u některých podskupin pacientů je při léčbě antikoagulancii zvýšené riziko závažného krvácení, zvýšené riziko krvácení u dabigatranu je způsobeno krvácením z trávicího traktu, které se obvykle projevuje během prvních 3- 6 měsíců po zahájení léčby dabigatran-etexilátem.

#### *Léčba DVT a PE a prevence opakované DVT a PE u dospělých (DVT/PE) léčba*

Tabulka 13 uvádí krvácivé příhody v souhrnných klíčových studiích RE-COVER a RE-COVER II hodnotících léčbu hluboké žilní trombózy a PE. V souhrnných studiích byly primární bezpečnostní cílové parametry závažného krvácení, závažného nebo klinicky relevantního krvácení a jakéhokoli krvácení významně nižší než u warfarinu na nominální hladině alfa 5%.

**Tabulka 13: Krvácivé příhody ve studiích RE-COVER a RE-COVER II hodnotících léčbu DVT a PE.**

	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Warfarin</b>	<b>Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)</b>
Pacienti zahrnutí do hodnocení bezpečnosti	2 456	2 462	
Závažné krvácivé příhody	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniální krvácení	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Velké krvácení z gastrointestinálního traktu	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Život ohrožující krvácení	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)



Velké krvácivé příhody / klinicky relevantní krvácení	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Jakékoli krvácení	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Jakékoli krvácení z gastrointestinálního traktu	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

Krvácivé příhody u obou léčebných postupů se počítají od prvního podání dabigatran-etexilátu nebo warfarinu po ukončení parenterální léčby (období pouze perorální léčby). Zahrnuje všechny krvácivé příhody, které se vyskytly během léčby dabigatran-etexilátem. Zahrnuty jsou všechny krvácivé příhody, které se vyskytly během léčby warfarinem, s výjimkou těch, které se vyskytly v období překrývání léčby warfarinem a parenterální léčby.

Tabulka 14 uvádí krvácivé příhody v klíčové studii RE-MEDY hodnotící prevenci hluboké žilní trombózy a PE. Některé krvácivé příhody (MBE/CRBE; jakékoli krvácení) byly významně nižší na nominální hladině alfa 5% u pacientů dostávajících dabigatran-etexilát ve srovnání s pacienty dostávajícími warfarin.

**Tabulka 14: Krvácivé příhody ve studii RE-MEDY hodnotící prevenci DVT a PE.**

	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Warfarin</b>	<b>Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)</b>
Léčení pacienti	1 430	1 426	
Majory krvácející události	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniální krvácení	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Nelze vypočítat*
Velké krvácení z gastrointestinálního traktu	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nelze vypočítat*
Život ohrožující krvácení	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Nelze vypočítat*
Závažná krvácivá příhoda /klinicky relevantní krvácení	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Jakékoli krvácení	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Jakékoli krvácení z gastrointestinálního traktu	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

\*HR nelze odhadnout, protože ani v jedné kohortě/léčbě nedošlo k žádné události.

Tabulka 15 uvádí krvácivé příhody v klíčové studii RE-SONATE testující prevenci hluboké žilní trombózy a PE. Míra výskytu kombinace MBE/CRBE a míra výskytu jakéhokoli krvácení byla významně nižší na nominální hladině alfa 5% u pacientů dostávajících placebo ve srovnání s pacienty dostávajícími dabigatran-etexilát.

**Tabulka 15: Krvácivé příhody ve studii RE-SONATE testující prevenci DVT a PE.**

	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Placebo</b>	<b>Poměr rizika vs. placebo (95% interval spolehlivosti)</b>
Léčení pacienti	684	659	
Závažné krvácivé příhody	2 (0,3%)	0	Ne vypočítatelné*

Intrakraniální krvácení	0	0	Ne vypočitatelné*
Velké krvácení z gastrointestinálního traktu	2 (0,3%)	0	Ne vypočitatelné*
Život ohrožující krvácí	0	0	Ne vypočitatelné*
Závažná krvácivá událost/klinický stav	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Jakékoli krvácení	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Jakékoli krvácení z gastrointestinálního traktu	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

\*HR nelze odhadnout, protože ani v jedné léčbě nedošlo k žádné příhodě .

### Agranulocytóza a neutropenie

Agranulocytóza a neutropenie byly během používání dabigatran-etexilátu po jeho schválení hlášeny velmi vzácně. Vzhledem k tomu, že nežádoucí účinky jsou hlášeny v rámci postmarketingového sledování z populace nejisté velikosti, není možné spolehlivě určit jejich četnost. Četnost hlášení byla odhadnuta na 7 příhod na 1 milion paciento-roků pro agranulocytózu a na 5 příhod na 1 milion paciento-roků pro neutropenii.

### Pediatriká populace

Bezpečnost dabigatran-etexilátu při léčbě VTE a prevenci recidivy VTE u pediatrických pacientů byla studována ve dvou studiích fáze III (DIVERSITY a 1160.108). Celkem bylo dabigatran-etexilátem léčeno 328 pediatrických pacientů. Pacienti dostávali dabigatran-etexilát v lékové formě vhodné pro příslušnou věkovou kategorii a v dávkách upravených podle věku a tělesné hmotnosti.dabigatran-etexilátu

Celkově se očekává, že bezpečnostní profil u dětí bude stejný jako u dospělých.

Nežádoucí účinky se vyskytly celkem u 26% pediatrických pacientů léčených dabigatran-etexilátem pro VTE a pro prevenci opakovaného VTE.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 16 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné ve studiích při léčbě VTE a prevence recidivy VTE u pediatrických pacientů. Jsou řazeny do kategorií podle tříd orgánových systémů (SOC) a frekvence s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (nelze odhadnout z dostupných údajů).

**Tabulka 16: Nežádoucí účinky.**

	Frekvence
<b>SOC / Preferovaný termín.</b>	<b>Léčba VTE a prevence opakované VTE u pediatrických pacientů</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Snížení hladiny hemoglobinu	Méně časté
Trombocytopenie	Časté
Snížení hematokritu	Méně časté
Neutropenie	Méně časté
Agranulocytóza	Není známo

Porucha imunitního systému	
Hypersenzitivita na léky	Méně časté
Vyrážka	Časté
Pruritus	Méně časté
Anafylaktická reakce	Není známo
Angioedém	Není známo
Kopřivka	Časté
Bronchospasmus	Není známo
Poruchy nervového systému	
Intrakraniální krvácení	Méně časté
Cévní poruchy	
Hematom	Časté
Krvácení	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální onemocnění	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Krvácení do zažívacího traktu	Méně časté
Bolest břicha	Méně časté
Průjem	Časté
Dyspepsie	Časté
Nauzea	Časté
Krvácení z konečníku	Méně časté
Krvácení z hemoroidů	Není známo
Gastrointestinální vřed, včetně jícnový vřed	Není známo
Gastroezofagitida	Méně časté
Gastroezofageální refluxní choroba	Časté
Zvracení	Časté
Dysfagie	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	
Abnormální jaterní funkce/ abnormální jaterní funkční test	Není známo
Zvýšená alaninaminotransferáza	Méně časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Méně časté
Zvýšení jaterních enzymů	Časté
Hyperbilirubinémie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Krvácení do kůže	Méně časté
Alopecie	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Hemartróza	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě vpichu	Není známo
Krvácení v místě katétru	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Traumatické krvácení	Méně časté
Krvácení v místě incize	Není známo

### Krvácivé reakce

Ve dvou studiích fáze III v indikaci léčba VTE a prevence rekurentní VTE u pediatrických pacientů mělo celkem 7 pacientů (2,1%) závažnou krvácivou příhodu, 5 pacientů (1,5%) klinicky relevantní nezávažnou krvácivou příhodu a 75 pacientů (22,9%) nezávažnou krvácivou příhodu. Četnost krvácivých příhod byla celkově vyšší v nejstarší věkové skupině (12 až < 18 let: 28,6%) než v mladších věkových skupinách (narození až < 2 roky: 23,3%; 2 až < 12 let: 16,2%). Velké nebo závažné krvácení, bez ohledu na jeho lokalizaci, může vést k invalidizaci, ohrožení života nebo dokonce k fatálním následkům.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Dávky dabigatran-etexilátu přesahující doporučené dávky vystavují pacienta zvýšenému riziku krvácení.

V případě podezření na předávkování mohou koagulační testy pomoci určit riziko krvácení (viz body 4.4 a 5.1). Kalibrovaný kvantitativní test dTT nebo opakovaná měření dTT umožňují předpovědět, do kdy bude dosaženo určitých hladin dabigatranu (viz bod 5.1), a to i v případě, že byla zahájena další opatření, např. dialýza.

Nadměrná antikoagulace může vyžadovat přerušení léčby dabigatran-etexilátem. Vzhledem k tomu, že dabigatran se vylučuje převážně renální cestou, musí být zachována adekvátní diuréza. Protože vazba na bílkoviny je nízká, lze dabigatran dialyzovat; klinické zkušenosti, které by prokázaly užitečnost tohoto přístupu v klinických studiích, jsou omezené (viz bod 5.2).

#### Léčba krvácivých komplikací

V případě krvácivých komplikací je třeba léčbu dabigatran-etexilátem přerušit a vyšetřit zdroj krvácení. V závislosti na klinické situaci má být podle uvážení předepisujícího lékaře provedena vhodná podpůrná léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada objemu krve.

Pro dospělé pacienty v situacích, kdy je vyžadován rychlý zvrát antikoagulačního účinku dabigatranu, je k dispozici specifická reverzní látka (idarucizumab), která antagonizuje farmakodynamický účinek dabigatranu. Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyla u pediatrických pacientů stanovena (viz bod 4.4).

V úvahu přicházejí koncentráty koagulačních faktorů (aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantní faktor VIIa. Existují určité experimentální důkazy podporující úlohu těchto léčivých přípravků při zvrácení antikoagulačního účinku dabigatranu, ale údaje o jejich užitečnosti v klinických podmínkách a také o možném riziku rebound tromboembolismu jsou velmi omezené. Koagulační testy se mohou stát nespolehlivými po podání navrhovaných koncentrátů koagulačních faktorů. Při interpretaci těchto testů je třeba postupovat opatrně. Zvážit se má také podávání koncentrátů krevních destiček v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící protidestičkové léčivé přípravky. Veškerá symptomatická léčba má být podávána podle úsudku lékaře.

V závislosti na místní dostupnosti by se v případě závažných krvácení měla zvážit konzultace odborníka na koagulaci.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, přímé inhibitory trombinu, ATC kód: B01AE07.

### Mechanismus účinku

Dabigatran-etexilát je malá molekula proléčiva, která nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle vstřebává a v plazmě a v játrech se esterázově katalyzovanou hydrolyzou přeměňuje na dabigatran. Dabigatran je silný, kompetitivní, reverzibilní přímý inhibitor trombinu a je hlavní účinnou látkou v plazmě.

Protože trombin (serinová proteáza) umožňuje přeměnu fibrinogenu na fibrin během koagulační kaskády, jeho inhibice zabraňuje vzniku trombu. Dabigatran inhibuje volný trombin, trombin vázaný na fibrin a trombinem indukovanou agregaci destiček.

### Farmakodynamické účinky

Studie *in vivo* a *ex vivo* na zvířatech prokázaly antitrombotickou účinnost a antikoagulační aktivitu dabigatranu po intravenózním podání a dabigatran-etexilátu po perorálním podání na různých zvířecích modelech trombózy.

Na základě studií fáze II existuje jasná korelace mezi plazmatickou koncentrací dabigatranu a stupněm antikoagulačního účinku. Dabigatran prodlužuje trombinový čas (TT), ECT a aPTT.

Kalibrovaný kvantitativní dilutovaný test TT (dTT) poskytuje odhad plazmatické koncentrace dabigatranu, který lze porovnat s očekávanými plazmatickými koncentracemi dabigatranu. Pokud kalibrovaný test dTT poskytne výsledek koncentrace dabigatranu v plazmě na hranici kvantifikace nebo pod ní, je třeba zvážit další koagulační test, jako je TT, ECT nebo aPTT.

ECT může poskytnout přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.

Test aPTT je běžně dostupný a poskytuje přibližný údaj o intenzitě antikoagulace dosažené dabigatranem. Test aPTT má však omezenou citlivost a není vhodný pro přesnou kvantifikaci antikoagulačního účinku, zejména při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. Přestože vysoké hodnoty aPTT je třeba interpretovat s opatrností, vysoká hodnota aPTT naznačuje, že pacient je antikoagulován.

Obecně lze předpokládat, že tyto míry antikoagulační aktivity mohou odrážet hladiny dabigatranu a mohou být vodítkem pro hodnocení rizika krvácení, tj. překročení 90. percentilu minimální koncentrace (trough) dabigatranu nebo koagulačního testu, jako je aPTT měřeného v okamžiku minimální koncentrace (prahové hodnoty aPTT viz bod 4.4, tabulka 5), se považuje za spojené se zvýšeným rizikem krvácení.

*Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)*

Geometrický průměr maximální plazmatické koncentrace dabigatranu v ustáleném stavu, měřený přibližně za 2 hodiny po podání 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně, byl 175 ng/ml s rozmezím 117- 275 ng/ml (25.- 75. percentil rozmezí). Geometrický průměr minimální koncentrace dabigatranu, měřený ráno na konci dávkovacího intervalu (tj. 12 hodin po večerní dávce 150 mg dabigatranu), byl v průměru 91,0 ng/ml s rozmezím 61,0- 143 ng/ml (rozmezí 25.-75. percentilu).

Pro pacienty s NVAF léčené k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie dávkou 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně,

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu měřených v okamžiku minimální koncentrace (10- 16 hodin po předchozí dávce) byl přibližně 200 ng/ml,
- ECT v okamžiku minimální koncentrace (10- 16 hodin po předchozí dávce), zvýšená přibližně na trojnásobek horní hranice normy, se vztahuje k pozorovanému 90. percentilu prodloužení ECT o

103 sekund,

- poměr aPTT vyšší než dvojnásobek horní hranice normy (prodloužení aPTT o přibližně 80 sekund), v okamžiku minimální koncentrace (10- 16 hodin po předchozí dávce) odráží 90. percentil pozorování.

#### *Léčba hluboké žilní trombózy a PE a prevence opakované hluboké žilní trombózy a PE u dospělých (DVT/PE)*

U pacientů léčených pro hlubokou žilní trombózu a PE dávkou 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně byl geometrický průměr minimální koncentrace dabigatranu měřené během 10-16 hodin po podání dávky na konci dávkovacího intervalu (tj. 12 hodin po večerní dávce 150 mg dabigatranu) 59,7 ng/ml s rozmezím 38,6- 94,5 ng/ml (rozmezí 25.- 75. percentilu). K léčbě hluboké žilní trombózy a PE dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně,

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu naměřených v okamžiku minimální koncentrace (10- 16 hodin po předchozí dávce) byl přibližně 146 ng/ml,
- ECT v okamžiku minimální koncentrace (10- 16 hodin po předchozí dávce), zvýšené přibližně 2,3násobně ve srovnání s výchozí hodnotou, se vztahuje k pozorovanému 90. percentilu prodloužení ECT o 74 sekund,
- 90. percentil aPTT v okamžiku minimální koncentrace (10- 16 hodin po předchozí dávce) činil 62 sekund, což odpovídá 1,8násobku oproti výchozí hodnotě.

U pacientů léčených k prevenci recidivy hluboké žilní trombózy a PE dávkou 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Etnický původ*

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní etnické rozdíly mezi bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci a Číňany.

#### Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s jedním nebo více rizikovými faktory

Klinické důkazy o účinnosti dabigatran-etexilátu pocházejí ze studie RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), což je multicentrická, mezinárodní, randomizovaná studie s paralelními skupinami pacientů se dvěma zaslepenými dávkami dabigatran-etexilátu (110 mg a 150 mg dvakrát denně) ve srovnání s otevřeným warfarinem u pacientů s fibrilací síní se středním až vysokým rizikem mozkové příhody a systémové embolie. Primárním cílem této studie bylo zjistit, zda je dabigatran-etexilát ve vztahu k warfarinu non-inferiorní ve snížení výskytu složeného cílového parametru cévní mozkové příhody a systémové embolie. Analyzována byla také statistická superiorita.

Do studie RE-LY bylo randomizováno celkem 18 113 pacientů, jejichž průměrný věk byl 71,5 roku a průměrné skóre CHADS<sub>2</sub> 2,1. Populaci pacientů tvořilo 64% mužů, 70% bělochů a 16% Asijských. U pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem bylo průměrné procento doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2- 3) 64,4% (medián TTR 67%).

Studie RE-LY prokázala, že dabigatran-etexilát v dávce 110 mg dvakrát denně je v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u osob s fibrilací síní ve vztahu k warfarinu non-inferiorní přičemž riziko intrakraniálního krvácení (ICH), celkového krvácení a závažného krvácení je nižší. Dávka 150 mg dvakrát denně ve srovnání s warfarinem významně snižuje riziko ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody, úmrtí z vaskulárních příčin, ICH a celkového krvácení. Míra závažného krvácení při této dávce byla srovnatelná s warfarinem. Míra výskytu infarktu myokardu byla mírně zvýšena u dabigatran-etexilátu 110 mg dvakrát denně a 150 mg dvakrát denně ve srovnání s warfarinem (poměr rizik 1,29; p=0,0929 a poměr rizik 1,27; p=0,1240). Se zlepšujícím se

monitorováním INR se pozorované výhody dabigatran-etexilátu ve srovnání s warfarinem snižují.

Tabulky 17- 19 zobrazují podrobnosti o klíčových výsledcích v celkové populaci:

**Tabulka 17: Analýza prvního výskytu cévní mozkové příhody nebo systémové embolie (primární cílový parametr) během období studie RE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilát 110 mg dvakrát denně</b>	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Warfarin</b>
Randomizované subjekty	6 015	6 076	6 022
Cévní mozková příhoda a/nebo systémová embolie			
Výskyt (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Poměr rizika vs. warfarin (95% CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
p hodnota superiority	p=0,2721	p=0,0001	

% se vztahuje k roční míře výskytu příhod

**Tabulka 18: Analýza prvního výskytu ischemické nebo hemoragické cévní mozkové příhody během sledovaného období v RE-LY.**

	<b>Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně</b>	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Warfarin</b>
Randomizované subjekty	6 015	6 076	6 022
Cévní mozková příhoda			
Výskyt (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Poměr rizika vs. warfarin (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-hodnota	0,3553	0,0001	
Systémová embolie			
Výskyt (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Poměr rizika vs. warfarin (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-hodnota	0,3099	0,1582	
Ischemická cévní mozková			
Výskyt (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Poměr rizika vs. warfarin (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-hodnota	0,3138	0,0351	
Hemoragická cévní mozková příhoda			
Výskyt (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Poměr rizika vs. warfarin (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-hodnota	0,0001	< 0,0001	

% se vztahuje k roční míře výskytu příhod

**Tabulka 19: Analýza přežití ze všech příčin a kardiovaskulárního přežití během sledovaného**

**období v RE-LY.**

	<b>Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně</b>	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Warfarin</b>
Randomizované subjekty	6 015	6 076	6 022
Úmrtnost ze všech příčin			
Výskyt (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Poměr rizika vs, warfarin (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-hodnota	0,1308	0,0517	
Úmrtnost z vaskulárních příčin			
Výskyt (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Poměr rizika vs, warfarin (95% CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-hodnota	0,2081	0,0430	

% se vztahuje k roční míře výskytu příhod

Tabulky 20- 21 zobrazují výsledky primárního cílového parametru účinnosti a bezpečnosti v příslušných dílčích populacích: U primárního koncového parametru, cévní mozkové příhody a systémové embolie, nebyly identifikovány žádné podskupiny (tj. věk, tělesná hmotnost, pohlaví, funkce ledvin, etnický původ atd.) s odlišným poměrem rizika ve srovnání s warfarinem.

**Tabulka 20: Poměr rizika a 95% CI pro cévní mozkovou příhodu/systémovou embolii podle podskupin.**

<b>Cílový parametr</b>	<b>Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně vs. warfarin</b>	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně vs. warfarin</b>
Věk (v letech)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ a < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL(ml/min)		
30 ≤ a < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ a < 80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

U primárního bezpečnostního cílového parametru, kterým bylo závažné krvácení, se projevila interakce mezi účinkem léčby a věkem. Relativní riziko krvácení u dabigatranu ve srovnání s warfarinem se zvyšovalo s věkem. Relativní riziko bylo nejvyšší u pacientů ve věku ≥ 75 let. Současné užívání antiagregancií ASA nebo klopidogrelu přibližně zdvojnásobuje míru MBE jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu. Nebyla zjištěna žádná významná interakce účinků léčby s podskupinami renálních funkcí a skóre CHADS<sub>2</sub>.

**Tabulka 21: Poměr rizika a 95% CI pro závažná krvácení podle podskupin.**

<b>Cílový parametr</b>	<b>Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně vs. warfarin</b>	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně vs. warfarin</b>
Věk (v letech)		
< 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)
Užívání ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Užívání klopidogrelu	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

*RELY-ABLE (Dlouhodobé multicentrické prodloužení léčby dabigatranem u pacientů s fibrilací síní, kteří dokončili studii RE-LY)*

Prodloužená studie RE-LY (RELY-ABLE) poskytla další informace o bezpečnosti u skupiny pacientů, kteří nadále užívali stejnou dávku dabigatran-etexilátu, jaká jim byla přidělena ve studii RE-LY. Do studie RELY-ABLE se mohli zapojit pacienti, kteří v době poslední návštěvy studie RE-LY trvale nepřestali užívat studovaný léčivý přípravek. Zařazení pacienti nadále dostávali stejnou dvojitě zaslepenou dávku dabigatran-etexilátu náhodně přidělenou ve studii RE-LY, a to až po dobu 43 měsíců sledování po ukončení studie RE-LY (celková průměrná doba sledování RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 roku). Do studie bylo zařazeno 5 897 pacientů, což představuje 49% pacientů původně randomizovaných k podávání dabigatran-etexilátu v rámci studie RE-LY a 86% pacientů způsobilých pro studii RELY-ABLE.

Během dalších 2,5 let léčby ve studii RELY-ABLE s maximální expozicí přes 6 let (celková expozice ve studii RELY + RELY-ABLE) byl potvrzen dlouhodobý bezpečnostní profil dabigatran-etexilátu pro obě testované dávky 110 mg dvakrát denně a 150 mg dvakrát denně. Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní nálezy.

Míra výskytu sledovaných příhod, včetně závažného krvácení a dalších krvácivých příhod, byla shodná s mírou výskytu příhod pozorovaných ve studii RE-LY.

#### *Údaje z neinterventních studií*

Neinterventní studie (GLORIA-AF) prospektivně shromažďovala (ve své druhé fázi) údaje o bezpečnosti a účinnosti u nově diagnostikovaných pacientů s NVAF užívajících dabigatran-etexilát v reálném prostředí. Studie zahrnovala 4 859 pacientů užívajících dabigatran-etexilát (55% léčených dávkou 150 mg dvakrát denně, 43% léčených dávkou 110 mg dvakrát denně, 2% léčených dávkou 75 mg dvakrát denně). Pacienti byli sledováni po dobu 2 let. Průměrné skóre CHADS<sub>2</sub> a HAS-BLED bylo 1,9, resp. 1,2 bodu. Průměrná doba sledování při léčbě byla 18,3 měsíce. Závažné krvácení se vyskytlo v 0,97 případech na 100 pacientoroků. Život ohrožující krvácení bylo hlášeno u 0,46 na 100 pacientoroků, intrakraniální krvácení u 0,17 na 100 pacientoroků a gastrointestinální krvácení u 0,60 na 100 pacientoroků. Cévní mozková příhoda se vyskytla v 0,65 případech na 100 pacientoroků.

V neinterventní studii [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] u více než 134 000 starších pacientů s NVAF ve Spojených státech (s příspěvkem více než 37 500 pacientoroků sledování) byl dabigatran-etexilát (84% pacientů léčených dávkou 150 mg dvakrát denně, 16% pacientů léčených dávkou 75 mg dvakrát denně) spojen se sníženým rizikem ischemické cévní mozkové příhody (poměr rizik 0,80, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,67- 0,96), intrakraniálního krvácení (poměr rizik 0,34, CI 0,26- 0,46) a úmrtí (poměr rizik 0,86, CI 0,77- 0,96) a zvýšeným rizikem gastrointestinálního krvácení (poměr rizik 1,28, CI 1,14- 1,44) ve srovnání s warfarinem. U závažného krvácení nebyl zjištěn žádný rozdíl (poměr rizik 0,97, CI 0,88- 1,07).

Tato pozorování v reálných podmínkách jsou v souladu se stanoveným profilem bezpečnosti a účinnosti dabigatran-etexilátu ve studii RE-LY v této indikaci.

#### *Pacienti podstupující katetrovou ablací pro fibrilaci síní*

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, explorativní studie se zaslepeným, centrálně posuzovaným hodnocením cílového parametru (RE-CIRCUIT) byla provedena u 704 pacientů, kteří

byli stabilně léčeni antikoagulancii. Studie porovnávala 150 mg dabigatran-etexilátu podávaného dvakrát denně bez přerušení s warfarinem podávaným bez přerušení s upraveným dávkováním dle INR při katetrové ablaci paroxysmální nebo perzistující fibrilace síní. Ze 704 zařazených pacientů podstoupilo 317 ablací fibrilace síní na nepřerušovaném podávání dabigatranu a 318 ablací fibrilace síní na nepřerušovaném podávání warfarinu. Všichni pacienti podstoupili před katetrovou ablací transezofageální echokardiografii (TEE). Primární výsledek (hodnocený jako závažné krvácení podle kritérií ISTH) se vyskytl u 5 (1,6%) pacientů ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 22 (6,9%) pacientů ve skupině s warfarinem (rozdíl v riziku -5,3%; 95% CI -8,4, -2,2; P=0,0009). V období od ablace do 8 týdnů po ablací nedošlo v rameni s dabigatran-etexilátem k žádné příhodě cévní mozkové příhody/systémové embolie/TIA (kompozitní) a v rameni s warfarinem došlo k jedné příhodě (TIA). Tato explorativní studie ukázala, že dabigatran-etexilát byl spojen s významným snížením výskytu MBE ve srovnání s warfarinem upraveným podle INR v souvislosti s ablací.

#### *Pacienti, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI) se stentováním*

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, zaslepená studie (PROBE) (fáze IIIb) k hodnocení duální terapie dabigatran-etexilátem (110 mg nebo 150 mg dvakrát denně) plus klopidogrel nebo tikagrelor (antagonista P2Y12) vs. trojitě terapie warfarinem (upraveným na INR 2,0- 3,0) plus klopidogrel nebo tikagrelor a ASA byla provedena u 2 725 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI se stentováním (RE-DUAL PCI). Pacienti byli randomizováni k duální terapii dabigatran-etexilátem 110 mg dvakrát denně, duální terapii dabigatran-etexilátem 150 mg dvakrát denně nebo trojitě terapii s warfarinem. Starší pacienti mimo Spojené státy ( $\geq 80$  let pro všechny země,  $\geq 70$  let pro Japonsko) byli náhodně zařazeni do skupiny duální terapie s dabigatran-etexilátem 110 mg dvakrát denně nebo do skupiny trojitě terapie s warfarinem v. Primárním cílovým parametrem byl kombinovaný cílový parametr závažného krvácení podle definice ISTH nebo klinicky relevantní nezávažné krvácivé příhody.

Výskyt primárního cílového parametru byl 15,4% (151 pacientů) ve skupině s duální terapií dabigatran-etexilátem 110 mg ve srovnání s 26,9% (264 pacientů) ve skupině s trojitou terapií warfarinem (HR 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; P < 0,0001 pro non-inferioritu a P < 0,0001 pro superioritu) a 20,2% (154 pacientů) ve skupině s duální terapií dabigatran-etexilátem 150 mg ve srovnání s 25,7% (196 pacientů) v odpovídající skupině s trojitou terapií warfarinem (HR 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; P < 0,0001 pro non-inferioritu a P=0,002 pro superioritu). V rámci deskriptivní analýzy TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) bylo závažných krvácivých příhod v obou skupinách s duální terapií dabigatran-etexilátem méně než ve skupině s trojitou terapií warfarinem: Ve skupině s duální terapií dabigatran-etexilátem 110 mg bylo 14 příhod (1,4%) ve srovnání s 37 příhodami (3,8%) ve skupině s trojitou terapií warfarinem (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; P=0,002) a 16 příhodami (2,5%) ve skupině s duální terapií dabigatran-etexilátem 150 mg dabigatran-etexilátem ve srovnání s 30 příhodami (3,9%) v odpovídající skupině s trojitou terapií warfarinem (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; P=0,03). Obě skupiny s duální terapií dabigatran-etexilátem měly nižší výskyt intrakraniálního krvácení než odpovídající skupina s trojitou terapií warfarinem: ve skupině s duální terapií dabigatran-etexilátem 110 mg se vyskytly 3 příhody (0,3%) ve srovnání s 10 příhodami (1,0%) ve skupině s trojitou terapií warfarinem (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; P=0,06) a 1 příhodou (0,1%) ve skupině s duální terapií dabigatran-etexilátem 150 mg dabigatran-etexilátem ve srovnání s 8 příhodami (1,0%) v odpovídající skupině s trojitou terapií warfarinem (HR 0,12; 95% CI 0,02, 0,98; P=0,047). Výskyt složeného cílového parametru účinnosti, tj. úmrtí, tromboembolické příhody (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo systémová embolie) nebo neplánované revaskularizace, byl v obou skupinách s duální terapií dabigatran-etexilátem dohromady non-inferiorní ve srovnání se skupinou s trojitou terapií warfarinem (13,7% vs. 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84, 1,29; P=0,0047 pro non-inferioritu). Nebyly zjištěny žádné statistické rozdíly v jednotlivých složkách cílových parametrů účinnosti mezi oběma skupinami s duální terapií dabigatran-etexilátem a skupinou dabigatran-etexilátem trojkombinace s warfarinem.

Tato studie prokázala, že duální terapie dabigatran-etexilátem a antagonistou P2Y12 významně snižuje riziko krvácení oproti trojitě terapii warfarinem s non-inferiorní pro kompozitní tromboembolické příhody u pacientů s fibrilací síní, kteří podstoupili PCI se stentováním.

### Léčba DVT a PE u dospělých (léčba DVT/PE)

Účinnost a bezpečnost byla zkoumána ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, paralelních, opakovaných studiích RE-COVER a RE-COVER II. Tyto studie porovnávaly dabigatran-etexilát (150 mg dvakrát denně) s warfarinem (cílové INR 2,0- 3,0) u pacientů s akutní DVT a/nebo PE. Primárním cílem těchto studií bylo zjistit, zda je dabigatran-etexilát non-inferiorní vůči warfarinu ve snížení výskytu primárního cílového parametru, kterým byl souhrn rekurentní symptomatické DVT a/nebo PE a s nimi souvisejících úmrtí během 6 měsíců léčby.

V souhrnných studiích RE-COVER a RE-COVER II bylo randomizováno celkem 5 153 pacientů a léčeno 5 107 pacientů.

Délka léčby fixní dávkou dabigatranu byla 174,0 dní bez monitorování koagulace. U pacientů randomizovaných k warfarinu byl medián doby v terapeutickém rozmezí (INR 2,0 až 3,0) 60,6%.

Studie prokázaly, že léčba dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně je non-inferiorní k léčbě warfarinem (non-inferiority margin pro RE-COVER a RE-COVER II: 3,6 pro rozdíl rizik a 2,75 pro poměr rizik).

**Tabulka 22: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složený parametr DVT a/nebo PE) do konce období po ukončení léčby pro sdružené studie RE- COVER a RE-COVER II.**

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Léčení pacienti	2 553	2 554
Opakované symptomatické VTE a úmrtí v	68 ( 2,7%)	62 ( 2,4%)
Poměr rizik vs warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundární cílové parametry účinnost		
Opakované symptomatické VTE a úmrtí ze všech	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95% spolehlivost interval	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatická DVT	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95% interval spolehlivost	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatická PE	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95% spolehlivost interval	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Úmrtí související s VTE	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95% spolehlivost interval	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Úmrtí ze všech příčin	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95% spolehlivost interval	1,49; 2,62	1,52; 2,66

### Prevence opakované DVT a PE u dospělých (prevence DVT/PE)

Byly provedeny dvě randomizované, dvojitě zaslepené studie s paralelními skupinami u pacientů dříve léčených antikoagulační léčbou. Do studie RE-MEDY, kontrolované warfarinem, byli zařazeni pacienti již léčení po dobu 3 až 12 měsíců s nutností další antikoagulační léčby a do studie RE-SONATE, kontrolované placebem, byli zařazeni pacienti již léčení po dobu 6 až 18 měsíců inhibitory vitamínu K.

Cílem studie RE-MEDY bylo porovnat bezpečnost a účinnost perorálního dabigatran-etexilátu (150 mg dvakrát denně) s warfarinem (cílové INR 2,0- 3,0) pro dlouhodobou léčbu a prevenci recidivující symptomatické DVT a/nebo PE. Celkem bylo randomizováno 2 866 pacientů a léčeno 2 856 pacientů. Délka léčby dabigatran-etexilátem se pohybovala od 6 do 36 měsíců (medián 534,0 dne). U pacientů randomizovaných k warfarinu byl medián doby v terapeutickém rozmezí (INR 2,0- 3,0) 64,9%.

Studie RE-MEDY prokázala, že léčba dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně je ve vztahu k warfarinu non-inferiorní (rozpětí non-inferiority: 2,85 pro poměr rizik a 2,8 pro rozdíl rizik).

**Tabulka 23: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složený parametr DVT a/nebo PE) do konce období po ukončení léčby ve studii RE-MEDY.**

	<b>Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně</b>	<b>Warfarin</b>
Léčení pacienti	1 430	1 426
Opakované symptomatické VTE a VTE-související úmrtí	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Poměr rizik vs warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,44 (0,78; 2,64)	
rozpětí non-inferiority	2,85	
Pacienti s příhodou za 18 měsíců	22	17
Kumulativní riziko za 18 měsíců (%)	1,7	1,4
Rozdíl v riziku oproti warfarinu (%)	0,4	
95% interval spolehlivosti rozpětí non-inferiority	2,8	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Recidivující symptomatická VTE a příčina úmrtí ze všech příčin	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95% interval spolehlivosti	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatická DVT	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95% interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatická PE	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95% interval spolehlivosti	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Úmrtí v souvislosti s VTE	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Úmrtí ze všech příčin	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95% interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cílem studie RE-SONATE bylo vyhodnotit superioritu dabigatran-etexilátu oproti placebu v prevenci recidivující symptomatické DVT a/nebo PE u pacientů, kteří již ukončili 6 až 18 měsíců léčby VKA. Zamýšlená léčba byla 6 měsíců dabigatran-etexilátem 150 mg dvakrát denně bez nutnosti sledování.

RE-SONATE prokázala, že dabigatran-etexilát byl superiorní oproti placebu v prevenci opakovaných symptomatických příhod DVT/PE, včetně nevysvětlených úmrtí, se snížením rizika z 5,6%.

Na 0,4% (relativní snížení rizika 92% na základě poměru rizik) během období léčby ( $p < 0,0001$ ). Všechny sekundární analýzy a analýzy citlivosti primárního cílového parametru a všech sekundárních cílových parametrů prokázaly superioritu dabigatran-etexilátu nad placebem.

Studie zahrnovala pozorování po dobu 12 měsíců po ukončení léčby. Po ukončení podávání studijního léku se účinek udržel až do konce sledování, což svědčí o tom, že počáteční léčebný účinek dabigatran-etexilátu byl trvalý. Nebyl pozorován žádný rebound efekt. Na konci sledování byl počet příhod VTE u pacientů léčených dabigatran-etexilátem 6,9% oproti 10,7% ve skupině s placebem (poměr rizika 0,61 (95% CI 0,42, 0,88),  $p=0,0082$ ).

**Tabulka 24: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složený parametr z DVT a/nebo PE) do konce období po ukončení léčby ve studii RE-SONATE.**

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Placebo
Léčení pacienti	681	662
Opakované symptomatické	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Poměr rizika vs. placebo (95% interval spolehlivosti)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-hodnota	$< 0,0001$	
Sekundární cílové parametry účinnost		
Opakované symptomatické VTE a úmrtí ze všech	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95% interval spolehlivosti	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatická DVT	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95% interval	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatická PE	1 (0,1%)	14 (2,1%)
95% interval	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Úmrtí v souvislosti s	0 (0)	0 (0)
95% interval	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Nevysvětlitelná úmrtí	0 (0)	2 (0,3%)
95% interval	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Úmrtí ze všech příčin	0 (0)	2 (0,3%)
95% interval	0,00; 0,54	0,04; 1,09

#### Klinické studie prevence tromboembolie u pacientů s protézami srdečních chlopní

Studie fáze II zkoumala dabigatran-etexilát a warfarin u celkem 252 pacientů s nedávnou operací mechanické náhrady chlopně (tj. v rámci současného pobytu v nemocnici) a u pacientů, kteří podstoupili mechanickou náhradu srdeční chlopně před více než třemi měsíci. U dabigatran-etexilátu bylo pozorováno více tromboembolických příhod (především cévní mozkové příhody a symptomatická/asymptomatická trombóza protetické chlopně) a více krvácivých příhod než u warfarinu. U pacientů v časném pooperačním období se závažné krvácení projevovalo převážně jako hemoragické perikardiální výpotky, a to konkrétně u pacientů, kteří začali užívat dabigatran-etexilát časně (tj. 3. den) po operaci náhrady srdeční chlopně (viz bod 4.3).

#### Pediatrická populace

### Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s jedním nebo více rizikovými faktory

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění od povinnosti předložit výsledky studií s dabigatran-etexilátem u všech podskupinách pediatrické populace pro indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

### Léčba VTE a prevence opakované VTE u pediatrických pacientů

Studie DIVERSITY byla provedena s cílem prokázat účinnost a bezpečnost dabigatran-etexilátu ve srovnání se standardní léčbou (*standard of care*, SOC) při léčbě VTE u pediatrických pacientů od narození do věku méně než 18 let. Studie byla navržena jako otevřená, randomizovaná, paralelní, non-inferiorní studie. Zařazení pacienti byli randomizováni podle schématu 2:1 buď k dabigatran-etexilátu ve vhodné lékové formě odpovídající věku (tobolky, obalené granule nebo perorální roztok) (dávky přizpůsobené věku a tělesné hmotnosti), nebo k SOC sestávající z nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo antagonistů vitamínu K (VKA) nebo fondaparinuxu (1 pacient ve věku 12 let). Primárním cílovým parametrem byl složený cílový parametr pacientů s úplným rozpuštěním trombu, bez recidivy VTE a bez úmrtí v souvislosti s VTE. Vylučovací kritéria zahrnovala aktivní meningitidu, encefalitidu a intrakraniální absces.

Celkem bylo randomizováno 267 pacientů. Z nich bylo 176 pacientů léčeno dabigatran-etexilátem a 90 pacientů podle SOC (1 randomizovaný pacient nebyl léčen). Celkem 168 pacientů bylo ve věku 12 až méně než 18 let, 64 pacientů ve věku 2 až méně než 12 let a 35 pacientů bylo mladších než 2 roky.

Z 267 randomizovaných pacientů splnilo 81 pacientů (45,8%) ve skupině s dabigatran-etexilátem a 38 pacientů (42,2%) ve skupině se SOC kritéria pro složený primární cílový parametr (úplné rozpuštění trombu, nepřítomnost recidivy VTE a nulová mortalita VTE související s úmrtím). Odpovídající rozdíl v míře prokázal non-inferioritu dabigatran-etexilátu oproti SOC. Konzistentní výsledky byly obecně pozorovány také napříč podskupinami: nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v účinku léčby pro podskupiny podle věku, pohlaví, regionu a přítomnosti určitých rizikových faktorů. Pro 3 různé věkové skupiny byly podíly pacientů, kteří dosáhli primárního cílového parametru účinnosti ve skupinách s dabigatran-etexilátem a SOC, 13/22 (59,1%) a 7/13 (53,8%) pro pacienty od narození do < 2 let, 21/43 (48,8%) a 12/21 (57,1%) pro pacienty ve věku 2 až < 12 let a 47/112 (42,0%) a 19/56 (33,9%) pro pacienty ve věku 12 až < 18 let.

Závažná krvácení byla hlášena u 4 pacientů (2,3%) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 2 pacientů (2,2%) ve skupině se SOC. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v době do první závažné krvácivé příhody. Třicet osm pacientů (21,6%) ve skupině s dabigatran-etexilátem a 22 pacientů (24,4%) ve skupině se SOC mělo jakoukoli hodnocenou krvácivou příhodu, většina z nich byla klasifikována jako méně závažná. Kombinovaný cílový parametr, tj. adjudikovaná závažná krvácivá příhoda (MBE) nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení (CRNM) (při léčbě), byl hlášen u 6 (3,4%) pacientů ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 3 (3,3%) pacientů ve skupině SOC.

Byla provedena otevřená, jednoramenná bezpečnostní prospektivní kohortová multicentrická studie fáze III (1160.108) s cílem posoudit bezpečnost dabigatran-etexilátu pro prevenci opakované VTE u pediatrických pacientů od narození do méně než 18 let. Do studie mohli být zařazení pacienti, kteří vyžadovali další antikoagulaci z důvodu přítomnosti klinického rizikového faktoru po ukončení úvodní léčby potvrzené VTE (po dobu nejméně 3 měsíců) nebo po ukončení studie DIVERSITY. Vhodní pacienti dostávali věkově a hmotnostně přizpůsobené dávky dabigatran-etexilátu ve vhodné lékové formě odpovídající věku (tobolky, obalené granule nebo perorální roztok) až do vymizení klinického rizikového faktoru nebo maximálně 12 měsíců. Primární cílové parametry studie zahrnovaly recidivu VTE, velké a malé krvácivé příhody a úmrtnost (celkovou a související s trombotickými nebo tromboembolickými příhodami) po 6 a 12 měsících. Výsledné události byly hodnoceny nezávislou zaslepenou rozhodovací komisí.

Celkem se do studie zapojilo 214 pacientů; z toho 162 pacientů ve věkové skupině 1 (od 12 do méně než 18 let), 43 pacientů ve věkové skupině 2 (od 2 do méně než 12 let) a 9 pacientů ve věkové skupině 3 (od narození do méně než 2 let). Během období léčby se u 3 pacientů (1,4%) během prvních 12 měsíců po zahájení léčby vyskytla potvrzená recidiva VTE. Potvrzené krvácivé příhody během léčebného období byly v prvních 12 měsících hlášeny u 48 pacientů (22,5%). Při většině krvácivých příhod byla nezávažná. U 3 pacientů (1,4%) se během prvních 12 měsíců vyskytla závažná krvácivá příhoda potvrzená při posouzení. U 3 pacientů (1,4%) bylo během prvních 12 měsíců hlášeno CRNM krvácení potvrzené při posouzení. K žádnému úmrtí při léčbě nedošlo. Během období léčby se u 3 pacientů (1,4%) během prvních 12 měsíců vyvinul posttrombotický syndrom (PTS) nebo došlo ke zhoršení PTS.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle a úplně přeměňuje na dabigatran, který je v plazmě aktivní formou. Převažující metabolickou reakcí je štěpení proléčiva dabigatran-etexilátu esterázově katalyzovanou hydrolýzou na aktivní dabigatran. Absolutní biologická dostupnost dabigatranu po perorálním podání dabigatran-etexilátu byla přibližně 6,5%. Po perorálním podání dabigatran-etexilátu zdravým dobrovolníkům je farmakokinetický profil dabigatranu v plazmě charakterizován rychlým nárůstem plazmatických koncentrací s  $C_{max}$  dosaženou během 0,5 a 2,0 hodin po podání.

### Absorpce

Studie hodnotící pooperační absorpci dabigatran-etexilátu, za 1- 3 hodiny po operaci, prokázala relativně pomalou absorpci ve srovnání s absorpcí u zdravých dobrovolníků, která vykazovala plynulý profil plazmatické koncentrace v čase bez vysokých maximálních plazmatických koncentrací. Vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo za 6 hodin po podání v pooperačním období v důsledku přispívajících faktorů, jako je anestezie, paréza trávicího traktu a chirurgické účinky nezávislé na perorální lékové formě léčivého přípravku. V další studii bylo prokázáno, že pomalá a opožděná absorpce je obvykle přítomna pouze v den operace. V dalších dnech je absorpce dabigatranu rychlá s vrcholovými plazmatickými koncentracemi dosaženými za 2 hodiny po podání léčivého přípravku.

Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost dabigatran-etexilátu, ale zpožďuje dobu dosažení maximálních plazmatických koncentrací o 2 hodiny.  $C_{max}$  a AUC byly úměrné dávce.

Biologická dostupnost po perorálním podání může být zvýšena o 75% po podání jedné dávky a o 37% v ustáleném stavu ve srovnání s referenčním složením tobolek, pokud jsou pelety užívány bez obalu tobolky z hypromelózy (HPMC). Proto má být při klinickém použití vždy zachována celistvost tobolek HPMC, aby se zabránilo neúmyslnému zvýšení biologické dostupnosti dabigatran-etexilátu (viz bod 4.2).

### Distribuce

Byla pozorována nízká (34- 35%) na koncentraci nezávislá vazba dabigatranu na lidské plazmatické bílkoviny. Distribuční objem dabigatranu 60- 70 l převyšoval objem celkové tělesné vody, což svědčí o středně silné tkáňové distribuci dabigatranu.

### Biotransformace

Metabolismus a vylučování dabigatranu byly studovány po podání jedné intravenózní dávky radioaktivně značeného dabigatranu u zdravých mužů. Po intravenózní dávce byla radioaktivita dabigatranu vyloučena především močí (85%). Vylučování stolicí představovalo 6% podané dávky. Obnova celkové radioaktivity se pohybovala v rozmezí 88- 94% podané dávky do 168 hodin po podání dávky.

Dabigatran podléhá konjugaci za vzniku farmakologicky aktivních acylglukuronidů. Existují čtyři polohové izomery, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglukuronid, z nichž každý tvoří méně než 10% celkového

množství dabigatranu v plazmě. Stopy ostatních metabolitů byly detekovatelné pouze vysoce citlivými analytickými metodami. Dabigatran se vylučuje především v nezměněné formě močí, a to rychlostí přibližně 100 ml/min odpovídající rychlosti glomerulární filtrace.

### Eliminace

Plazmatické koncentrace dabigatranu vykazovaly u zdravých starších osob biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 11 hodin. Po více dávkách byl pozorován terminální poločas přibližně 12- 14 hodin. Poločas byl nezávislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, jak je uvedeno v tabulce 25.

### Zvláštní populace

#### *Renální insuficience*

Ve studiích fáze I je expozice (AUC) dabigatranu po perorálním podání dabigatran-etexilátu přibližně 2,7násobně vyšší u dospělých dobrovolníků se středně těžkou renální insuficiencí (CrCL mezi 30 a 50 ml/min) než u dobrovolníků bez renální insuficience.

U malého počtu dospělých dobrovolníků s těžkou renální insuficiencí (CrCL 10- 30 ml/min) byla expozice (AUC) dabigatranu přibližně 6násobně vyšší a poločas přibližně 2násobně delší než u populace bez renální insuficience (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

**Tabulka 25: Poločas celkového dabigatranu u zdravých osob a osob s poruchou funkce ledvin.**

Glomerulární filtrace (CrCL,) [ml/min]	průměr (gCV%; rozmezí) poločas [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)

Kromě toho byla expozice dabigatranu (nejnižší a na vrcholu) hodnocena v prospektivní otevřené randomizované farmakokinetické studii u pacientů s NVAF s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako clearance kreatininu [CrCl] 15- 30 ml/min), kteří dostávali dabigatran-etexilát v dávce 75 mg dvakrát denně. Tento režim vedl ke geometrickému průměru minimální koncentrace 155 ng/ml (gCV 76,9%) měřené bezprostředně před podáním další dávky a ke geometrickému průměru vrcholové koncentrace 202 ng/ml (gCV 70,6%) měřené dvě hodiny po podání poslední dávky.

Clearance dabigatranu hemodialýzou byla zkoumána u 7 dospělých pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin (ESRD) bez fibrilace síní. Dialýza byla prováděna při rychlosti průtoku dialyzátu 700 ml/min, čtyřhodinové délce trvání a průtoku krve buď 200 ml/min, nebo 350- 390 ml/min. To vedlo k odstranění 50%, resp. 60% koncentrace dabigatranu. Množství látky odstraněné dialýzou je úměrné rychlosti průtoku krve až do rychlosti průtoku krve 300 ml/min. Antikoagulační aktivita dabigatranu klesala s klesajícími plazmatickými koncentracemi a vztah FK/FD nebyl tímto postupem ovlivněn.

Medián CrCL ve studii RE-LY byl 68,4 ml/min. Téměř polovina (45,8%) pacientů v RE-LY měla CrCL > 50- < 80 ml/min. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL mezi 30 a 50 ml/min) měli v průměru 2,29násobně a 1,81násobně vyšší plazmatické koncentrace dabigatranu před a po podání dávky ve srovnání s pacienty bez poruchy funkce ledvin (CrCL ≥ 80 ml/min).

Medián CrCL ve studii RE-COVER byl 100,4 ml/min. Mírnou poruchu funkce ledvin mělo 21,7%



pacientů (CrCL > 50- < 80 ml/min) a 4,5% pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin (CrCL mezi 30 a 50 ml/min). Pacienti s mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin měli v ustáleném stavu průměrně 1,8násobně a 3,6násobně vyšší plazmatické koncentrace dabigatranu před podáním dávky ve srovnání s pacienty s CrCL > 80 ml/min. Podobné hodnoty pro CrCL byly zjištěny ve studii RE-COVER II.

Medián CrCL ve studiích RE-MEDY a RE-SONATE byl 99,0 ml/min a 99,7 ml/min. Ve studiích RE-MEDY a RE-SONATE mělo 22,9% a 22,5% pacientů CrCL > 50- < 80 ml/min a 4,1% a 4,8% pacientů mělo CrCL mezi 30 a 50 ml/min.

#### *Starší pacienti*

Specifické farmakokinetické studie fáze I se staršími subjekty ukázaly zvýšení AUC o 40 až 60% a  $C_{max}$  o více než 25% ve srovnání s mladými subjekty. Vliv podle věku na expozici dabigatranu byl potvrzen ve studii RE-LY s přibližně o 31% vyššími minimálními hladinami u subjektů  $\geq 75$  let a o přibližně 22% nižšími minimálními hladinami u subjektů < 65 let ve srovnání se subjekty mezi 65 a 75 lety (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

U 12 dospělých osob se středně těžkou jaterní insuficiencí (skóre B podle Childa a Pugh) nebyla pozorována žádná změna expozice dabigatranu ve srovnání s 12 kontrolními osobami (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Tělesná hmotnost*

U dospělých pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg byly minimální koncentrace dabigatranu přibližně o 20% nižší než u pacientů s tělesnou hmotností 50- 100 kg. Většina (80,8%) subjektů byla v kategorii  $\geq 50$  kg a < 100 kg, přičemž nebyl zjištěn žádný jasný rozdíl (viz body 4.2 a 4.4). U dospělých pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg jsou k dispozici omezené klinické údaje.

#### *Pohlaví*

U pacientů s fibrilací síní měly ženy v průměru o 30% vyšší minimální koncentrace a koncentrace po podání dávky. Úprava dávky není nutná (viz bod 4.2).

#### *Etnický původ*

Mezi pacienty kavkazské, afroamerické, hispánské, japonské a čínské rasy nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice dabigatranu.

#### *Pediatriká populace*

Perorální podávání dabigatran-etexilátu podle protokolů definovaného dávkovacího algoritmu vedlo k expozici v rozmezí pozorovaném u dospělých s DVT/PE. Na základě souhrnné analýzy farmakokinetických údajů studií DIVERSITY a 1160.108 byly pozorované geometrické průměrné minimální expozice 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml a 99,1 ng/ml u pediatrických pacientů s VTE ve věku 0 až < 2 roky, 2 až < 12 let a 12 až < 18 let.

#### Farmakokinetické interakce

Interakční studie *in vitro* neprokázaly žádnou inhibici nebo indukci hlavních izoenzymů cytochromu P450. To potvrdily i studie *in vivo* se zdravými dobrovolníky, u nichž se neprokázaly žádné interakce mezi touto léčbou a následujícími léčivými látkami: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (interakce s transportérem P-gp) a diklofenak (CYP2C9).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje neodhalují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity.

Účinky pozorované ve studiích toxicity po opakovaném podání byly způsobeny nadměrným farmakodynamickým účinkem dabigatranu.

Byl pozorován vliv na plodnost samic v podobě snížení počtu implantací a zvýšení preimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (5násobek plazmatické expozice u pacientů). Při dávkách, které byly toxické pro matky (5- až 10násobek plazmatické hladiny expozice u pacientů), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení tělesné hmotnosti a životaschopnosti plodu spolu se zvýšením variability plodu. V pre- a postnatální studii bylo pozorováno zvýšení úmrtnosti plodů při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické hladině expozice 4násobně vyšší než byla pozorována u pacientů).

Ve studii juvenilní toxicity provedené na potkanech Han Wistar byla úmrtnost spojena s krvácením při podobných expozicích, při kterých bylo krvácení pozorováno u dospělých zvířat. U dospělých i mladých potkanů se má za to, že mortalita souvisí s nadměrnou farmakologickou aktivitou dabigatranu ve spojení s působením mechanických sil během podávání a při manipulaci. Údaje ze studie toxicity u juvenilních zvířat nenaznačily zvýšenou citlivost na toxicitu ani žádnou toxicitu specifickou pro juvenilní zvířata.

V celoživotních toxikologických studiích na potkanech a myších nebyl prokázán tumorigenní potenciál dabigatranu až do maximálních dávek 200 mg/kg.

Dabigatran, aktivní část dabigatran-etexilát mesilátu, přetrvává v životním prostředí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Kyselina vinná  
Hyprolóza  
Mastek  
Hypromelóza

#### Obal tobolky

Indigokarmín (E132)  
Chlorid draselný  
Karagenan  
Oxid titaničitý (E171)  
Hypromelóza

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

18 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Blistr:  
Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

### Blistr

OPA-Al-PVC/Al blister obsahující 30, 60 nebo 180 tvrdých tobolek.

OPA-Al-PVC/Al jednodávkové perforované blistry obsahující 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 nebo 180 x 1 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ŠPANĚLSKO

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1769/016  
EU/1/23/1769/017  
EU/1/23/1769/018  
EU/1/23/1769/019  
EU/1/23/1769/020  
EU/1/23/1769/021  
EU/1/23/1769/022  
EU/1/23/1769/023

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19 Únor 2024  
Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
ŠPANĚLSKO

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne pro každou terapeutickou indikaci edukační balíček určený všem lékařům, kteří budou předepisovat/používat přípravek Dabigatran Etxilate Leon Farma. Cílem tohoto edukačního balíčku je zvýšit povědomí o možném riziku krvácení při léčbě přípravkem Dabigatran Etxilate Leon Farma a poskytnout návod, jak toto riziko zvládat.

MAH musí před distribucí edukačního balíčku odsouhlasit obsah a formát edukačního materiálu spolu s komunikačním plánem s příslušným vnitrostátním orgánem. Edukační balíček musí být k dispozici pro distribuci pro všechny terapeutické indikace před uvedením na trh v členském státě.

Edukační balíček pro lékaře má obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručky pro předepisující lékaře
- Informační karty pro pacienty

Příručka pro předepisující lékaře má obsahovat následující klíčová bezpečnostní sdělení:

- Podrobnosti o populacích s potenciálně vyšším rizikem krvácení
- Informace o léčivých přípravcích, které jsou kontraindikovány nebo které mají být používány s opatrností z důvodu zvýšeného rizika krvácení a/nebo zvýšené expozice dabigatranu.
- Kontraindikace u pacientů s protetickými srdečními chlopněmi vyžadujícími antikoagulační léčbu
- Dávkovací tabulky pro různé lékové formy (pouze pro pediatrickou VTE)
- Doporučení pro měření funkce ledvin
- Doporučení pro snížení dávky u rizikových skupin populace (pouze pro indikace u dospělých)
- Léčba předávkování
- Použití koagulačních testů a jejich interpretace
- Všichni pacienti/pečovatelé mají být vybaveni informační kartou pacienta a mají být poučeni o tomto:
  - Příznaky krvácení a kdy je třeba vyhledat lékaře.
  - Důležitost dodržování léčby
  - Nutnost mít u sebe neustále informační kartu pacienta.
  - Potřeba informovat zdravotnické pracovníky o všech lécích, které pacient v současné době užívá.
  - Nutnost informovat zdravotnické pracovníky, že užívají Dabigatran Etxilate Leon Farma, pokud mají podstoupit jakýkoli chirurgický nebo invazivní zákrok.
  - Návod, jak užívat Dabigatran Etxilate Leon Farma

Držitel rozhodnutí o registraci rovněž poskytne informační kartu pro pacienty, jejíž text je uveden v příloze III EPAR a v balení s příbalovou informací.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVEDENÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA (BLISTRY)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg tvrdé tobolky

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg tvrdé tobolky

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg tvrdé tobolky  
dabigatran-etexilát

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 75 mg dabigatran-etexilátu (jako dabigatran-etexilát-mesilát).

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 110 mg dabigatran-etexilátu (jako dabigatran-etexilát- mesilát).

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg dabigatran-etexilátu (jako dabigatran-etexilát- mesilát).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

10 tvrdých tobolek

30 tvrdých tobolek

60 tvrdých tobolek

180 tvrdých tobolek

10 x 1 tvrdá tobolka

30 x 1 tvrdá tobolka

60 x 1 tvrdá tobolka

100 x 1 tvrdá tobolka

180 x 1 tvrdá tobolka

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Polykejte vcelku, tobolku nežvýkejte ani nelámejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Informační karta pacienta uvnitř.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ŠPANĚLSKO

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

75 mg tvrdé tobolky

EU/1/23/1769/001 10 tobolek  
EU/1/23/1769/002 10 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)  
EU/1/23/1769/003 30 tobolek  
EU/1/23/1769/004 30 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)  
EU/1/23/1769/005 60 tobolek  
EU/1/23/1769/006 60 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)

110 mg tvrdé tobolka

EU/1/23/1769/007 10 tobolek  
EU/1/23/1769/008 10 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)  
EU/1/23/1769/009 30 tobolek  
EU/1/23/1769/010 30 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)  
EU/1/23/1769/011 60 tobolek  
EU/1/23/1769/012 60 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)  
EU/1/23/1769/013 100 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)  
EU/1/23/1769/014 180 tobolek  
EU/1/23/1769/015 180 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)

150 mg tvrdé tobolka

EU/1/23/1769/016 10 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)  
EU/1/23/1769/017 30 tobolek

EU/1/23/1769/018 30 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)  
EU/1/23/1769/019 60 tobolek  
EU/1/23/1769/020 60 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)  
EU/1/23/1769/021 100 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)  
EU/1/23/1769/022 180 tobolek  
EU/1/23/1769/023 180 x 1 tobolka (jednodávkový blistr)

### **13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

### **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

### **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

### **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg

### **17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

### **18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH****BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg tvrdé tobolky

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg tvrdé tobolky

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg tvrdé tobolky

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ŠPANĚLSKO

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: Informace pro pacienta**

### **Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg tvrdé tobolky** dabigatran-etexilát

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Dabigatran etexilate Leon Farma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma užívat
3. Jak se přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Dabigatran etexilate Leon Farma a k čemu se používá**

Dabigatran etexilate Leon Farma obsahuje léčivou látku dabigatran-etexilát a patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných antikoagulantia. Působí tak, že blokuje látku v těle, která se podílí na tvorbě krevních sraženin.

Dabigatran etexilate Leon Farma se používá u dospělých k:

- zabránění tvorbě krevních sraženin v žilách po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu.

Dabigatran etexilate Leon Farma se u dětí používá k:

- léčbě krevních sraženin a prevenci jejich opětovného vzniku.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma užívat**

##### **Neužívejte Dabigatran etexilate Leon Farma**

- jestliže jste alergický(á) na dabigatran-etexilát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud máte závažně sníženou funkci ledvin.
- pokud právě krvácíte.
- pokud máte onemocnění některého tělesného orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení do mozku, nedávná operace mozku nebo očí).
- pokud máte zvýšený sklon ke krvácení. Ten může být vrozený, z neznámé příčiny nebo způsobený jinými léky.
- pokud užíváte léky proti srážení krve (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby, pokud máte zavedenu žilní nebo arteriální linku a dostáváte přes ni heparin k zajištění její průchodnosti, nebo pokud se váš srdeční rytmus obnovuje do normálu při zákroku zvaném katetrová ablace fibrilace síní.

- pokud máte závažně sníženou funkci jater nebo onemocnění jater, které by mohlo způsobit smrt.
- pokud užíváte ústy ketokonazol nebo itraconazol, léky k léčbě plísňových infekcí.
- pokud užíváte ústy cyklosporin, lék proti odmítnutí orgánu po transplantaci.
- pokud užíváte dronedaron, lék používaný k léčbě abnormálního srdečního rytmu.
- pokud užíváte kombinovaný přípravek glekaprevir a pibrentasvir, antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C (zánětu jater).
- pokud jste dostal/a umělou srdeční chlopeň, která vyžaduje trvalé ředění krve.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma se poraďte se svým lékařem. Během léčby tímto přípravkem může být také nutné poradit se s lékařem, pokud se u Vás vyskytnou příznaky nebo pokud musíte podstoupit operaci.

**Informujte svého lékaře**, pokud máte nebo jste měl(a) jakékoli zdravotní potíže nebo onemocnění, zejména ta, která jsou uvedena v následujícím seznamu:

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, např.:
  - pokud jste nedávno krvácel(a).
  - pokud jste v uplynulém měsíci podstoupil(a) chirurgické odstranění tkáně (biopsii).
  - pokud jste utrpěl(a) vážný úraz (např. zlomeninu kostí, úraz hlavy nebo úraz vyžadující chirurgické ošetření).
  - pokud máte zánět jícnu nebo žaludku.
  - pokud máte problémy se zpětným pronikáním žaludeční šťávy do jícnu (tzv. reflux).
  - pokud dostáváte léky, které by mohly zvýšit riziko krvácení. Viz "Další léčivé přípravky a přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma" níže.
  - pokud užíváte protizánětlivé léky, jako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam.
  - pokud máte infekci srdce (bakteriální endokarditida).
  - pokud víte, že máte sníženou funkci ledvin nebo trpíte dehydratací (příznaky zahrnují pocit žízně a snížené množství tmavě zbarvené (koncentrované) / zpěněné moči).
  - pokud je vám více než 75 let.
  - pokud jste dospělý pacient a vážíte 50 kg nebo méně.
  - pouze v případě použití u dětí: pokud má dítě infekci v okolí mozku nebo uvnitř mozku.
- pokud jste prodělal(a) srdeční infarkt nebo pokud vám byla diagnostikována onemocnění, která zvyšují riziko vzniku srdečního infarktu.
- pokud máte onemocnění jater, které je spojeno se změnami v krevních testech. Užívání tohoto přípravku se v tomto případě nedoporučuje.

### **Zvláštní opatření při užívání přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma je zapotřebí**

- pokud potřebujete podstoupit operaci:  
V takovém případě bude nutné přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma dočasně vysadit z důvodu zvýšeného rizika krvácení během operace a krátce po ní. Je velmi důležité užívat přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma před operací a po ní přesně v časech, které Vám sdělil lékař.
- pokud operace zahrnuje zavedení katétru nebo injekce do páteře (např. při epidurální nebo spinální anestezii nebo pro tlumení bolesti):
  - je velmi důležité užívat přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma před operací a po ní přesně v časech, které Vám sdělil lékař.
  - pokud se u vás po ukončení anestezie objeví necitlivost nebo slabost nohou nebo problémy se střevy či močovým měchýřem, okamžitě to sdělte svému lékaři, protože je nutná neodkladná péče.

- pokud během léčby upadnete nebo se zraníte, zejména pokud se uhodíte do hlavy. Vyhledejte prosím naléhavě lékařskou pomoc. Možná budete potřebovat vyšetření lékařem, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení.
- pokud víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (porucha imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko vzniku krevních sraženin), sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda je třeba léčbu změnit.

### **Další léčivé přípravky a Dabigatran etexilate Leon Farma**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo byste mohl/a užívat jiné léky. **Zejména byste měl(a) před užitím přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma informovat svého lékaře, pokud užíváte některý z níže uvedených léků:**

- Léky snižující srážlivost krve (např. warfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová).
- Léky k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol, itraconazol), pokud nejsou aplikovány pouze na kůži.
- Léky k léčbě abnormálního srdečního rytmu (např. amiodaron, dronedaron, chinidin, verapamil). Pokud užíváte léky obsahující amiodaron, chinidin nebo verapamil, může Vám lékař doporučit užívat sníženou dávku přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma v závislosti na stavu, pro který Vám byl předepsán. Viz také bod 3.
- Léky k prevenci odmítnutí orgánu po transplantaci (např. takrolimus, cyklosporin).
- Kombinovaný přípravek glekapreviru a pibrentasviru (antivirotika používaná k léčbě hepatitidy C).
- protizánětlivé léky a léky proti bolesti (např. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak).
- Třezalka tečkovaná, rostlinný lék na depresi
- Antidepresiva nazývaná selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu.
- Rifampicin nebo klaritromycin (dvě antibiotika)
- Antivirové léky na AIDS (např. ritonavir).
- Některé léky na léčbu epilepsie (např. karbamazepin, fenytoin).

### **Těhotenství a kojení**

Účinky přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma na těhotenství a nenarozené dítě nejsou známy. Pokud jste těhotná, nemáte tento přípravek užívat, pokud Vám lékař nedoporučí, že je to bezpečné. Pokud jste žena v plodném věku, vyvarujte se otěhotnění během užívání přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma.

Během užívání přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma nemáte kojít.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Dabigatran etexilate Leon Farma nemá žádné známé účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **3. Jak se přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma užívá**

Tobolky Dabigatran etexilate Leon Farma mohou užívat dospělí a děti od 8 let, kteří jsou schopni polknout tobolky vcelku. Pro léčbu dětí mladších 8 let jsou k dispozici další věkově vhodné lékové formy:

- Pro podávání této populaci mohou být vhodnější jiné lékové formy, např. obalené granule, které lze použít u dětí mladších 12 let, jakmile je dítě schopno polykat měkkou stravu.



- Jiné lékové formy, jako je prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok, se mají používat pouze u dětí mladších než 1 rok.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

### **Dabigatran etexilate Leon Farma užívejte podle doporučení při následujících stavech:**

#### Prevence tvorby krevních sraženin po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu

Doporučená dávka je **220 mg jednou denně** (užívají se 2 tobolky po 110 mg).

Pokud máte **sníženou funkci ledvin o více než polovinu** nebo pokud je vám **75 let a více**, doporučená dávka je **150 mg jednou denně** (užívejte 2 tobolky po 75 mg).

Pokud užíváte léky obsahující **amiodaron, chinidin nebo verapamil**, je doporučená dávka **150 mg jednou denně** (užívejte 2 tobolky po 75 mg).

Pokud užíváte **léky obsahující verapamil a máte sníženou funkci ledvin o více než polovinu**, máte být léčeni sníženou dávkou přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma **75 mg**, protože se může zvýšit riziko krvácení.

U obou typů operací léčba nesmí být zahájena, pokud dojde ke krvácení z místa operace. Pokud nelze léčbu zahájit dříve než den po operaci, dávkování má být zahájeno 2 tobolkami jednou denně.

#### Po operativní náhradě kolenního kloubu

Léčbu přípravkem Dabigatran etexilate Leon Farma máte zahájit do 1- 4 hodin po ukončení operace, a to užitím jedné tobolky. Poté je třeba užívat dvě tobolky jednou denně po dobu celkem 10 dnů.

#### Po operativní náhradě kyčelního kloubu

Léčbu přípravkem Dabigatran etexilate Leon Farma máte zahájit do 1- 4 hodin po ukončení operace, a to užitím jedné tobolky. Poté je třeba užívat dvě tobolky jednou denně po dobu celkem 28- 35 dnů.

#### Léčba krevních sraženin a prevence jejich opětovného vzniku u dětí

Dabigatran etexilate Leon Farma se užívá dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Dávkovací interval má být co nejbliže 12 hodinám.

Doporučená dávka závisí na tělesné hmotnosti a věku. Správnou dávku určí lékař. Lékař může dávku v průběhu léčby upravit. Pokračujte v užívání všech ostatních léků, pokud Vám lékař neřekne, abyste některý z nich přestal/a užívat.

Tabulka 1 uvádí jednotlivé a celkové denní dávky přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma v miligramech (mg). Dávky závisí na tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v letech.

**Tabulka 1: Tabulka dávkování přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma tobolky.**

Kombinace tělesné hmotnosti a věku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denní dávka v mg
Tělesná hmotnost v kg	Věk v letech		
11 až méně než 13 kg	8 až méně než 9 let	75	150
13 až méně než 16 kg	8 až méně než 11 let	110	220
16 až méně než 21 kg	8 až méně než 14 let	110	220
21 až méně než 26 kg	8 až méně než 16 let	150	300
26 až méně než 31 kg	8 až méně než 18 let	150	300

31 až méně než 41 kg	8 až méně než 18 let	185	370
41 až méně než 51 kg	8 až méně než 18 let	220	440
51 až méně než 61 kg	8 až méně než 18 let	260	520
61 až méně než 71 kg	8 až méně než 18 let	300	600
71 až méně než 81 kg	8 až méně než 18 let	300	600
81 kg nebo více	10 až méně než 18 let	300	600

Jednotlivé dávky vyžadující kombinaci více než jedné tablety:

300 mg: dvě 150 mg tablety nebo čtyři 75 mg tablety  
260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg tableta nebo  
jedna 110 mg a dvě 75 mg tablety  
220 mg: jako dvě 110 mg tablety  
185 mg: jako jedna 75 mg tableta a jedna 110 mg tableta  
150 mg: jako jedna 150 mg tableta nebo dvě 75 mg tablety

### **Jak užívat Dabigatran etexilate Leon Farma**

Dabigatran etexilate Leon Farma lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tableta se má polykat celá a zapít sklenicí vody, aby bylo zajištěno, že se dostane do žaludku. Tablety nelámejte, nežvýkejte ani nevysypávejte obsah tablety, protože to může zvýšit riziko krvácení.

### **Změna antikoagulační léčby**

Bez konkrétních pokynů lékaře neměňte antikoagulační léčbu.

### **Pokud užijete více přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma, než jste měl(a)**

Užívání příliš velkého množství tohoto přípravku zvyšuje riziko krvácení. Pokud jste užil/a příliš mnoho tabletek, okamžitě kontaktujte svého lékaře. K dispozici jsou specifické možnosti léčby.

### **Pokud zapomenete užít Dabigatran etexilate Leon Farma**

#### Prevence tvorby krevních sraženin po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu

Pokračujte ve zbývajících denních dávkách přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma ve stejnou dobu následující den.

Neužívejte dvojnásobnou dávku, abyste nahradili zapomenutou dávku.

#### Léčba krevních sraženin a prevence jejich opětovného vzniku u dětí

Zapomenutou dávku lze užít ještě do 6 hodin před další dávkou.

Opomenutá dávka má být vynechána, pokud zbývá méně než 6 hodin do další dávky.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradili zapomenutou dávku.

### **Pokud přestanete užívat Dabigatran etexilate Leon Farma**

Dabigatran etexilate Leon Farma užívejte přesně podle pokynů lékaře. Nepřestávejte užívat tento lék bez předchozí rady s lékařem, protože riziko vzniku krevní sraženiny by mohlo být vyšší, pokud léčbu ukončíte příliš brzy. Pokud se u Vás po užití přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma objeví zažívací potíže, kontaktujte svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dabigatran etexilate Leon Farma ovlivňuje srážlivost krve, takže většina nežádoucích účinků se týká příznaků, jako jsou modřiny nebo krvácení. Může se objevit závažné nebo těžké krvácení, ty představují nejzávažnější nežádoucí účinky a bez ohledu na lokalizaci se mohou stát invalidizujícími, život ohrožujícími nebo dokonce mohou vést k úmrtí. V některých případech nemusí být tato krvácení zjevná.

Pokud se u Vás objeví krvácení, které samo od sebe neustane, nebo pokud se u Vás objeví známky nadměrného krvácení (výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky), okamžitě se poraďte se svým lékařem. Lékař může rozhodnout, že Vás bude pečlivěji sledovat nebo změni Váš lék.

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě, okamžitě to sdělte svému lékaři.

Níže jsou uvedeny možné nežádoucí účinky, které jsou rozděleny podle pravděpodobnosti jejich výskytu.

#### Prevence tvorby krevních sraženin po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu

**Časté** (může postihnout až 1 z 10 osob):

- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka v červených krvinkách).
- Méně časté výsledky laboratorních testů jaterních funkcí

**Méně časté** (může postihnout až 1 ze 100 osob):

- Krvácení může být z nosu, do žaludku nebo střev, z penisu/pochvy nebo močových cest (včetně krve v moči, která zbarvuje moč do růžova nebo červená), z hemoroidů, z konečníku, pod kůží, do kloubu, z úrazu nebo po něm nebo po operaci.
- Tvorba hematomů nebo modřin po operaci
- Krev zjištěná ve stolici laboratorním testem
- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Snížení podílu krevních buněk
- Alergická reakce
- Zvracení
- Časté řídké nebo tekuté stolice
- Pocit na zvracení
- Sekrece z rány (tekutina vytékající z operační rány)
- Zvýšení jaterních enzymů
- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma způsobené problémy s játry nebo krví.

**Vzácné** (může postihnout až 1 z 1 000 osob):

- Krvácení
- Ke krvácení může dojít v mozku, z chirurgického řezu, z místa vpichu injekce nebo z místa vstupu katétru do žíly.
- Krevní výron z místa vstupu katétru do žíly.
- Vykašlávání krve nebo krvavého hlenu
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Pokles počtu červených krvinek v krvi po operaci
- Závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě.
- Závažná alergická reakce, která způsobuje otok obličeje nebo krku.

- Kožní vyrážka, která se vyznačuje tmavě červenými, vyvýšenými, svědivými hrbolky způsobenými alergickou reakcí.
- Náhlá změna kůže, která ovlivňuje její barvu a vzhled.
- Svědění
- Vřed v žaludku nebo střevě (včetně vředu v jícnu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Reflux (zpětný návrat) žaludeční šťávy do jícnu
- Bolest břicha nebo žaludku
- Trávicí potíže
- Potíže s polykáním
- Tekutina vycházející z rány
- Tekutina vycházející z rány po operaci

**Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout):

- Potíže s dýcháním nebo sípání
- Snížení počtu nebo dokonce nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji proti infekcím).
- Vypadávání vlasů

### Léčba krevních sraženin a prevence jejich opětovného vzniku u dětí

**Časté** (může postihnout až 1 z 10 osob):

- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Kožní vyrážka, která se vyznačuje tmavě červenými, vyvýšenými, svědivými hrbolky způsobenými alergickou reakcí.
- Náhlá změna kůže, která ovlivňuje její barvu a vzhled.
- Tvorba hematomu
- Krvácení z nosu
- Reflux (zpětný návrat) žaludeční šťávy do jícnu
- Zvracení
- Pocit na zvracení
- Časté řídké nebo tekuté stolice
- Poruchy zažívání
- Vypadávání vlasů
- Zvýšení jaterních enzymů

**Méně časté** (může postihnout až 1 ze 100 osob):

- Snížení počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji proti infekcím).
- Krvácení může být do žaludku nebo střev, z mozku, z konečníku, ze střev, z kůže, z penisu/pochvy nebo močových cest (včetně krve v moči, která zbarvuje moč do růžova nebo červená), nebo podkůži
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka v červených krvinkách).
- Snížení podílu krevních buněk
- Svědění
- Vykašlávání krve nebo krvavého hlenu
- Bolesti břicha nebo žaludku
- Zánět jícnu a žaludku
- Alergická reakce
- Ztížené polykání
- Zažloutnutí kůže nebo očního bělma způsobené problémy s játry nebo krví.

**Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout):

- Nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji proti infekcím).
- Vážná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě.
- Vážná alergická reakce, která způsobuje otok obličeje nebo krku.

- Ztížené dýchání nebo sípání
- Krvácení
- Krvácení se může objevit v kloubu nebo při poranění, z chirurgického řezu nebo z místa vpichu injekce nebo z místa vstupu katétru do žíly.
- Krvácení může nastat z hemoroidů
- Vřed v žaludku nebo střevě (včetně vředu v jícnu)
- Abnormální výsledky laboratorních testů jaterních funkcí

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce nebo blistru za "EXP". Datum použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni daného měsíce.

Pro blistrové balení: Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevyhazujte žádné léky do odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak vyhodit léky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma obsahuje**

- Léčivou látkou je dabigatran-etexilát. Jedna tvrdá tobolka obsahuje 75 mg dabigatran-etexilátu (jako dabigatran-etexilát-mesilát).
- Dalšími složkami jsou kyselina vinná, hyprolóza, mastek a hypromelóza.
- Obal tobolky obsahuje chlorid draselný, karagenan, oxid titaničitý (E171) a hypromelózu.

### **Jak přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma vypadá a obsah balení**

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg jsou tobolky (přibližně 18 mm) s bílým neprůhledným víčkem a bílým neprůhledným tělem, naplněné světle žlutými až nažloutlými peletami.

Dabigatran etexilate Leon Farma je dostupný v baleních obsahujících 10, 30 nebo 60 tvrdých tobolek v Al/Al blistrech.

Dabigatran etexilate Leon Farma je dostupný v baleních obsahujících 10 x 1, 30 x 1 nebo 60 x 1 tvrdou tobolku v hliníkových jednodávkových perforovaných blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Laboratorios León Farma S.A

C/ La Vallina s/n

Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ŠPANĚLSKO

**Výrobce**

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
ŠPANĚLSKO

Další informace o tomto léčivém přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Lietuva**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**България**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Magyarország**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Danmark**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Malta**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Deutschland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Nederland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Eesti**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Norge**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Ελλάδα**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Österreich**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**España**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Polska**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**France**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Portugal**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Hrvatska**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**România**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ireland**

Laboratorios León Farma S.A

**Slovenija**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ísland**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

**Italia**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Κύπρος**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Latvija**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenská republika**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Suomi/Finland**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Sverige**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována 19. Únor 2024**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **Příbalová informace: Informace pro pacienta**

### **Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg tvrdé tobolky** dabigatran-etexilát

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Dabigatran etexilate Leon Farma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma užívat
3. Jak se přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Dabigatran etexilate Leon Farma a k čemu se používá**

Dabigatran etexilate Leon Farma obsahuje léčivou látku dabigatran-etexilát a patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných antikoagulantia. Působí tak, že blokuje látku v těle, která se podílí na tvorbě krevních sraženin.

Dabigatran etexilate Leon Farma se používá u dospělých k:

- zabránění tvorbě krevních sraženin v žilách po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu.
- zabránit vzniku krevních sraženin v mozku (cévní mozková příhoda) a v dalších cévách v těle, pokud máte formu nepravidelného srdečního rytmu zvanou nevalvulární fibrilace síní a alespoň jeden další rizikový faktor.
- k léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin a plic a k prevenci jejich opětovného vzniku v žilách nohou a plic.

Dabigatran etexilate Leon Farma se u dětí používá k:

- léčbě krevních sraženin a prevenci jejich opětovného vzniku.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma užívat**

##### **Neužívejte Dabigatran etexilate Leon Farma**

- jestliže jste alergický(á) na dabigatran-etexilát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud máte závažně sníženou funkci ledvin.
- pokud právě krvácíte.



- pokud máte onemocnění některého tělesného orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení do mozku, nedávná operace mozku nebo očí).
- pokud máte zvýšený sklon ke krvácení. Ten může být vrozený, z neznámé příčiny nebo způsobený jinými léky.
- pokud užíváte léky proti srážení krve (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby, pokud máte zavedenu žilní nebo tepennou linku a dostáváte přes ni heparin, k zajištění její průchodnosti, nebo pokud se váš srdeční rytmus obnovuje do normálu při zákroku zvaném katetrová ablace fibrilace síní.
- pokud máte závažně sníženou funkci jater nebo onemocnění jater, které by mohlo způsobit smrt.
- pokud užíváte ústy ketokonazol nebo itraconazol, léky k léčbě plísňových infekcí.
- pokud užíváte ústy cyklosporin, lék proti odmítnutí orgánu po transplantaci.
- pokud užíváte dronedaron, lék používaný k léčbě abnormálního srdečního rytmu.
- pokud užíváte kombinovaný přípravek glekaprevir a pibrentasvir, antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C (zánětu jater).
- pokud jste dostal/a umělou srdeční chlopuň, která vyžaduje trvalé ředění krve.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma se poradte se svým lékařem. Během léčby tímto přípravkem může být také nutné poradit se s lékařem, pokud se u Vás vyskytnou příznaky nebo pokud musíte podstoupit operaci.

**Informujte svého lékaře**, pokud máte nebo jste měl (a) jakékoli zdravotní potíže nebo onemocnění, zejména ta, která jsou uvedena v následujícím seznamu:

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, např.:
  - pokud jste nedávno krvácel(a).
  - pokud jste v uplynulém měsíci podstoupil(a) chirurgické odstranění tkáně (biopsii).
  - pokud jste utrpěl(a) vážný úraz (např. zlomeninu kosti, úraz hlavy nebo úraz vyžadující chirurgické ošetření).
  - pokud trpíte zápníkem nebo žaludku.
  - pokud máte problémy se zpětným pronikáním žaludeční šťávy do jícnu (tzv. reflux).
  - pokud dostáváte léky, které by mohly zvýšit riziko krvácení. Viz "Další léčivé přípravky a přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma" níže.
  - pokud užíváte protizánětlivé léky, jako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam.
  - pokud máte infekci srdce (bakteriální endokarditida).
  - pokud víte, že máte sníženou funkci ledvin nebo trpíte dehydratací (příznaky zahrnují pocit žízně a snížené množství tmavě zbarvené (koncentrované)/zpuštěné moči).
  - pokud je vám více než 75 let.
  - pokud jste dospělý pacient a vážíte 50 kg nebo méně.
  - pouze v případě použití u dětí: pokud má dítě infekci v okolí mozku nebo uvnitř mozku.
- pokud jste prodělal(a) srdeční infarkt nebo pokud vám byla diagnostikována onemocnění, která zvyšují riziko vzniku srdečního infarktu.
- pokud máte onemocnění jater, které je spojeno se změnami v krevních testech. Užívání tohoto přípravku se v tomto případě nedoporučuje.

### Zvláštní opatření při užívání i přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma je zapotřebí

- pokud potřebujete podstoupit operaci:  
V takovém případě bude nutné přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma dočasně vysadit z důvodu zvýšeného rizika krvácení během operace a krátce po ní. Je velmi důležité užívat

přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma před operací a po ní přesně v časech, které Vám sdělil lékař.

- pokud operace zahrnuje zavedení katétru nebo injekce do páteře (např. při epidurální nebo spinální anestezii nebo pro tlumení bolesti):
  - je velmi důležité užívat přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma před operací a po ní přesně v časech, které Vám sdělil lékař.
  - pokud se u vás po ukončení anestezie objeví necitlivost nebo slabost nohou nebo problémy se střevy či močovým měchýřem, okamžitě to sdělte svému lékaři, protože je nutná neodkladná péče.
- pokud během léčby upadnete nebo se zraníte, zejména pokud se uhodíte do hlavy. Vyhledejte prosím naléhavě lékařskou pomoc. Možná budete potřebovat vyšetření lékařem, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení.
- pokud víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (porucha imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko vzniku krevních sraženin), informujte o tom svého lékaře, který rozhodne, zda je třeba léčbu změnit.

### **Další léčivé přípravky a Dabigatran etexilate Leon Farma**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo byste mohl/a užívat jiné léky. **Zejména byste měl(a) před užitím přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma informovat svého lékaře, pokud užíváte některý z níže uvedených léků:**

- Léky snižující srážlivost krve (např. warfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová).
- Léky k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol, itraconazol), pokud nejsou aplikovány pouze na kůži.
- Léky k léčbě abnormálního srdečního rytmu (např. amiodaron, dronedaron, chinidin, verapamil). Pokud užíváte léky obsahující amiodaron, chinidin nebo verapamil, může Vám lékař doporučit užívat sníženou dávku přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma v závislosti na stavu, pro který Vám byl předepsán. Viz bod 3.
- Léky k prevenci odmítnutí orgánu po transplantaci (např. takrolimus, cyklosporin).
- Kombinovaný přípravek glekapreviru a pibrentasviru (antivirotika používaná k léčbě hepatitidy C).
- protizánětlivé léky a léky proti bolesti (např. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak).
- Třezalka tečkovaná, rostlinný lék na depresi
- Antidepresiva nazývaná selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu .
- Rifampicin nebo klaritromycin (dvě antibiotika)
- Antivirové léky na AIDS (např. ritonavir).
- Některé léky na léčbu epilepsie (např. karbamazepin, fenytoin).

### **Těhotenství a kojení**

Účinky přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma na těhotenství a nenarozené dítě nejsou známy. Pokud jste těhotná, nemáte tento přípravek užívat, pokud Vám lékař nedoporučí, že je to bezpečné. Pokud jste žena v plodném věku, vyvarujte se otěhotnění během užívání přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma.

Během užívání přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma nemáte kojít.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Dabigatran etexilate Leon Farma nemá žádné známé účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### 3. Jak se přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma užívá

Tobolky Dabigatran etexilate Leon Farma mohou užívat dospělí a děti od 8 let, kteří jsou schopni polknout tobolky vcelku. Pro léčbu dětí mladších 8 let jsou k dispozici další věkově vhodné lékové formy:

- Pro podávání této populaci mohou být vhodnější jiné lékové formy, např. obalené granule, které lze použít u dětí mladších 12 let, jakmile je dítě schopno polykat měkkou stravu.
- Jiné lékové formy, jako je prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok, se mají používat pouze u dětí mladších než 1 rok.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

#### **Dabigatran etexilate Leon Farma užívejte podle doporučení při následujících stavech:**

##### Prevence tvorby krevních sraženin po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu

Doporučená dávka je **220 mg jednou denně** (užívají se 2 tobolky po 110 mg).

Pokud máte **sníženou funkci ledvin o více než polovinu** nebo pokud je vám **75 let a více**, doporučená dávka je **150 mg jednou denně** (užívejte 2 tobolky po 75 mg).

Pokud užíváte léky obsahující **amiodaron, chinidin nebo verapamil**, je doporučená dávka **150 mg jednou denně** (užívejte 2 tobolky po 75 mg).

Pokud užíváte **léky obsahující verapamil a máte sníženou funkci ledvin o více než polovinu**, máte být léčeni sníženou dávkou přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma **75 mg**, protože se může zvýšit riziko krvácení.

U obou typů operací léčba nesmí být zahájena, pokud dojde ke krvácení z místa operace. Pokud nelze léčbu zahájit dříve než den po operaci, dávkování má být zahájeno 2 tobolkami jednou denně.

##### Po operativní náhradě kolenního kloubu

Léčbu přípravkem Dabigatran etexilate Leon Farma máte zahájit do 1- 4 hodin po ukončení operace, a to užitím jedné tobolky. Poté je třeba užívat dvě tobolky jednou denně po dobu celkem 10 dnů.

##### Po operativní náhradě kyčelního kloubu

Léčbu přípravkem Dabigatran etexilate Leon Farma máte zahájit do 1- 4 hodin po ukončení operace, a to užitím jedné tobolky. Poté je třeba užívat dvě tobolky jednou denně po dobu celkem 28- 35 dnů.

Prevence ucpaní cév v mozku nebo dalších cév v těle krevní sraženinou, která vzniká po abnormálním srdečním rytmu, a Léčba krevních sraženin v žilách dolních končetin a plic, včetně prevence opětovného vzniku krevních sraženin v žilách dolních končetin a plic.

Doporučená dávka je 300 mg užívaná jako **jedna 150 mg tobolka dvakrát denně**.

Pokud je vám **80 let nebo více**, doporučená dávka je 220 mg užívaná jako **jedna 110 mg tobolka dvakrát denně**.

Pokud užíváte **léky obsahující verapamil**, máte být léčen(a) sníženou dávkou 220 mg přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma užívanou jako **jedna 110 mg tobolka dvakrát denně**, protože může být zvýšeno riziko krvácení.

Pokud je u vás **potenciálně vyšší riziko krvácení**, může vám lékař předepsat dávku 220 mg užívanou jako **jedna 110 mg tobolka dvakrát denně**.

Tento lék můžete užívat i nadále, pokud je třeba obnovit normální srdeční rytmus zákrokem zvaným kardioverze. Dabigatran etexilate Leon Farma užívejte tak, jak Vám řekl lékař.

Pokud Vám byl do cévy zaveden zdravotnický prostředek (stent), aby udržel její průchodnost při zákroku zvaném perkutánní koronární intervence se stentováním, můžete být léčen(a) přípravkem Dabigatran etexilate Leon Farma poté, co lékař rozhodne, že je dosaženo normální kontroly srážlivosti krve. Užívejte přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma tak, jak Vám řekl lékař.

#### Léčba krevních sraženin a prevence jejich opětovného vzniku u dětí

Dabigatran etexilate Leon Farma se užívá dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Dávkovací interval má být co nejbližší 12 hodinám.

Doporučená dávka závisí na tělesné hmotnosti a věku. Správnou dávku určí lékař. Lékař může dávku v průběhu léčby upravit. Pokračujte v užívání všech ostatních léků, pokud Vám lékař neřekne, abyste některý z nich přestal/a užívat.

Tabulka 1 uvádí jednotlivé a celkové denní dávky přípravku Dabigatran-etexilate Leon Farma v miligramech (mg). Dávky závisí na tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v letech.

**Tabulka 1: Tabulka dávkování přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma tobolky.**

Kombinace tělesné hmotnosti a věku		Jednotlivá dávka	Celková denní dávka
Tělesná hmotnost v kg	Věk v letech	v mg	v mg
11 až méně než 13 kg	8 až méně než 9 let	75	150
13 až méně než 16 kg	8 až méně než 11 let	110	220
16 až méně než 21 kg	8 až méně než 14 let	110	220
21 až méně než 26 kg	8 až méně než 16 let	150	300
26 až méně než 31 kg	8 až méně než 18 let	150	300
31 až méně než 41 kg	8 až méně než 18 let	185	370
41 až méně než 51 kg	8 až méně než 18 let	220	440
51 až méně než 61 kg	8 až méně než 18 let	260	520
61 až méně než 71 kg	8 až méně než 18 let	300	600
71 až méně než 81 kg	8 až méně než 18 let	300	600
81 kg nebo více	10 až méně než 18 let	300	600

Jednotlivé dávky vyžadující kombinaci více než jedné tobolky:

- 300 mg: dvě 150 mg tobolky nebo čtyři 75 mg tobolky
- 260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg tobolka nebo jedna 110 mg a dvě 75 mg tobolky
- 220 mg: jako dvě 110 mg tobolky
- 185 mg: jako jedna 75 mg tobolka a jedna 110 mg tobolka
- 150 mg: jako jedna 150 mg tobolka nebo dvě 75 mg tobolky

#### **Jak užívat Dabigatran etexilate Leon Farma**

Dabigatran etexilate Leon Farma lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tobolka se má polykat celá a zapít sklenicí vody, aby bylo zajištěno, že se dostane do žaludku. Tobolky nelámejte, nežvýkejte ani nevysypávejte obsah tobolky, protože to může zvýšit riziko krvácení.

#### **Změna antikoagulační léčby**

Bez konkrétních pokynů lékaře neměňte antikoagulační léčbu.

**Pokud užijete více přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma, než jste měl(a).**

Užívání příliš velkého množství tohoto přípravku zvyšuje riziko krvácení. Pokud jste užil/a příliš mnoho tobolek, okamžitě kontaktujte svého lékaře. K dispozici jsou specifické možnosti léčby.

### **Pokud zapomenete užít Dabigatran etexilate Leon Farma**

#### Prevence tvorby krevních sraženin po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu

Pokračujte ve zbývajících denních dávkách přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma ve stejnou dobu následující den. Neužívejte dvojnásobnou dávku, abyste nahradili zapomenutou dávku.

Použití u dospělých: Prevence ucpání cév v mozku nebo dalších cév v těle krevní sraženinou, která vzniká po abnormálním srdečním rytmu, a léčba krevních sraženin v žilách dolních končetin a plic, včetně prevence opětovného vzniku krevních sraženin v žilách dolních končetin a plic.

Použití u dětí: Léčba krevních sraženin a prevence jejich opětovného vzniku.

Zapomenutou dávku lze užít ještě do 6 hodin před další dávkou.

Opomenutá dávka má být vynechána, pokud zbývá méně než 6 hodin do další dávky. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradili zapomenutou dávku.

### **Pokud přestanete užívat Dabigatran etexilate Leon Farma**

Dabigatran etexilate Leon Farma užívejte přesně podle pokynů lékaře. Nepřestávejte užívat tento lék bez předchozí rady s lékařem, protože riziko vzniku krevní sraženiny by mohlo být vyšší, pokud léčbu ukončíte příliš brzy. Pokud se u Vás po užití přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma objeví zažívací potíže, kontaktujte svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dabigatran etexilate Leon Farma ovlivňuje srážlivost krve, takže většina nežádoucích účinků se týká příznaků, jako jsou modřiny nebo krvácení. Může se objevit závažné nebo těžké krvácení, ty představují nejzávažnější nežádoucí účinky a bez ohledu na lokalizaci se mohou stát invalidizujícími, život ohrožujícími nebo dokonce mohou vést k úmrtí. V některých případech nemusí být tato krvácení zjevná.

Pokud se u Vás objeví krvácení, které samo od sebe neustane, nebo pokud se u Vás objeví známky nadměrného krvácení (výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky), okamžitě se poradte se svým lékařem. Lékař může rozhodnout, že Vás bude pečlivěji sledovat nebo změnit Váš lék.

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě, okamžitě to sdělte svému lékaři.

Možné nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a jsou seřazeny podle toho, jak je jejich výskyt pravděpodobný.

#### Prevence tvorby krevních sraženin po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu

**Časté** (může postihnout až 1 z 10 osob):

- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka v červených krvinkách).
- Abnormální výsledky laboratorních testů jaterních funkcí

**Méně časté** (může postihnout až 1 ze 100 osob):

- Krvácení může být z nosu, do žaludku nebo střev, z penisu/ pochvy nebo močových cest (včetně krve v moči, která zbarvuje moč do růžova nebo červená), z hemoroidů, z konečníku, pod kůží, do kloubu, z úrazu nebo po něm nebo po operaci.
- Tvorba hematomů nebo modřin po operaci
- Krev zjištěná ve stolici laboratorními testem
- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Snížení podílu krevních buněk
- Alergická reakce
- Zvracení
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Pocit na zvracení
- Sekrece z rány (tekutina vytékající z operační rány)
- Zvýšení jaterních enzymů
- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma způsobené problémy s játry nebo krví.

**Vzácné** (může postihnout až 1 z 1 000 osob):

- Krvácení
- Ke krvácení může dojít v mozku, z chirurgického řezu, z místa vpichu injekce nebo z místa vstupu katétru do žíly.
- Krevní výron z místa zavedení katétru do žíly.
- Vykašlávání krve nebo krvavého hlenu
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Pokles počtu červených krvinek v krvi po operaci
- Závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě.
- Závažná alergická reakce, která způsobuje otok obličeje nebo krku.
- Kožní vyrážka, která se vyznačuje tmavě červenými, vyvýšenými, svědivými hrbolky způsobenými alergickou reakcí.
- Náhlá změna kůže, která ovlivňuje její barvu a vzhled.
- Svědění
- Vřed v žaludku nebo střevě (včetně vředu v jícnu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Reflux (zpětný návrat) žaludeční šťávy do jícnu
- Bolest břicha nebo žaludku
- Trávicí potíže
- Potíže s polykáním
- Tekutina vycházející z rány
- Tekutina vycházející z rány po operaci

**Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout):

- Potíže s dýcháním nebo sípání
- Snížení počtu nebo dokonce nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji proti infekcím).
- Vypadávání vlasů

Prevence ucpaní cév v mozku nebo dalších cév v těle krevní sraženinou, která vzniká po abnormálním srdečním rytmu.

**Časté** (může postihnout až 1 z 10 osob):

- Krvácení může být z nosu, žaludku nebo střev, z penisu/pochvy nebo močových cest (včetně krve v moči, která zbarvuje moč do růžova nebo červená) nebo pod kůží.
- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Bolest břicha nebo žaludku
- Trávicí potíže

- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Pocit na zvracení

**Méně časté** (může postihnout až 1 ze 100 osob):

- Krvácení
- Může dojít ke krvácení z hemoroidů, z konečníku nebo do mozku.
- Tvorba hematomu
- Vykašlávání krve nebo krvavého hlenu
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka v červených krvinkách).
- Alergická reakce
- Náhlá změna kůže, která ovlivňuje její barvu a vzhled.
- Svědění
- Vřed v žaludku nebo střevě (včetně vředu v jícnu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Reflux žaludeční šťávy do jícnu
- Zvracení
- Potíže s polykáním
- Abnormální výsledky laboratorních testů jaterních funkcí

**Vzácné** (může postihnout až 1 z 1 000 osob):

- Ke krvácení může dojít do kloubu, z chirurgického řezu, ze zranění, z místa vpichu injekce nebo z místa vstupu katétru do žíly.
- Závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě.
- Závažná alergická reakce, která způsobuje otok obličeje nebo krku.
- Kožní vyrážka, která se vyznačuje tmavě červenými, vyvýšenými, svědivými hrbolky způsobenými alergickou reakcí.
- Snížení podílu krevních buněk.
- Zvýšení jaterních enzymů
- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma způsobené problémy s játry nebo krví.

**Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout):

- Potíže s dýcháním nebo sípání
- Snížení počtu nebo dokonce nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji proti infekcím).
- Vypadávání vlasů

V klinické studii byla četnost srdečních příhod u přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma číselně vyšší než u warfarinu. Celkový výskyt byl nízký.

Léčba krevních sraženin v žilách dolních končetin a v plicích, včetně prevence opětovného vzniku krevních sraženin v žilách dolních končetin a/nebo v plicích.

**Časté** (může postihnout až 1 z 10 osob):

- Může dojít ke krvácení z nosu, do žaludku nebo střev, z konečníku, z penisu/pochvy nebo močových cest (včetně krve v moči, která barví moč do růžova nebo červena) nebo pod kůži.
- Trávicí potíže

**Méně časté** (může postihnout až 1 ze 100 osob):

- Krvácení
- Může dojít ke krvácení do kloubu nebo ze zranění.
- Může dojít ke krvácení z hemoroidů
- Pokles počtu červených krvinek v krvi

- Tvorba hematomu
- Vykašlávání krve nebo krvavého hlenu
- Alergická reakce
- Náhlá změna kůže, která ovlivňuje její barvu a vzhled.
- Svědění
- Vřed v žaludku nebo střevě (včetně vředu v jícnu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Reflux žaludeční šťávy do jícnu
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Bolest břicha nebo žaludku
- Časté řídké nebo tekuté stolice
- Abnormální výsledky laboratorních testů jaterních funkcí
- Zvýšení jaterních enzymů

**Vzácné** (může postihnout až 1 z 1 000 osob):

- Může dojít ke krvácení z chirurgického řezu, z místa vpichu injekce nebo z místa vstupu katétru do žíly nebo může jít o krvácení do mozku.
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě.
- Závažná alergická reakce, která způsobuje otok obličeje nebo krku.
- Kožní vyrážka, která se vyznačuje tmavě červenými, vyvýšenými, svědivými hrbolky způsobenými alergickou reakcí.
- Potíže s polykáním

**Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout):

- Potíže s dýcháním nebo sípání
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka v červených krvinkách).
- Snížení podílu krevních buněk
- Snížení počtu nebo dokonce nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji proti infekcím).
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma způsobené problémy s játry nebo krví.
- Vypadávání vlasů

Ve studijním programu byla míra výskytu srdečních příhod u přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma vyšší než u warfarinu. Celkový výskyt byl nízký. U pacientů léčených dabigatranem oproti pacientům léčeným placebem nebyla pozorována nerovnováha v četnosti srdečních infarktů.

Léčba krevních sraženin a prevence jejich opětovného vzniku u dětí

**Časté** (může postihnout až 1 z 10 osob):

- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Kožní vyrážka, která se vyznačuje tmavě červenými, vyvýšenými, svědivými hrbolky způsobenými alergickou reakcí.
- Náhlá změna kůže, která ovlivňuje její barvu a vzhled.
- Tvorba hematomu
- Krvácení z nosu
- Reflux (zpětný návrat) žaludeční šťávy do jícnu
- Zvracení
- Pocit na zvracení
- Časté řídké nebo tekuté stolice
- Poruchy zažívání



- Vypadávání vlasů
- Zvýšení jaterních enzymů

**Méně časté** (může postihnout až 1 ze 100 osob):

- Snížení počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji proti infekcím).
- Krvácení může být do žaludku nebo střev, z mozku, z konečníku, ze střev, z kůže, z penisu/ pochvy nebo močových cest (včetně krve v moči, která zbarvuje moč do růžova nebo červena), nebo pod kůži
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka v červených krvinkách).
- Snížení podílu krevních buněk
- Svědění
- Vykašlávání krve nebo krvavého hlenu
- Bolesti břicha nebo žaludku
- Zánět jícnu a žaludku
- Alergická reakce
- Ztížené polykání
- Zažloutnutí kůže nebo očního bělma způsobené problémy s játry nebo krví.

**Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout):

- Nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji proti infekcím).
- Vážná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě.
- Vážná alergická reakce, která způsobuje otok obličeje nebo krku.
- Ztížené dýchání nebo sípání
- Krvácení
- Krvácení se může objevit v kloubu nebo při poranění, z chirurgického řezu nebo z místa Vstup vpichu injekce nebo z místa vstupu katétru do žíly.
- Krvácení může nastat z hemoroidů
- Vřed v žaludku nebo střevě (včetně vředu v jícnu)
- Abnormální výsledky laboratorních testů jaterních funkcí

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce nebo blistru za "EXP". Datum použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni daného měsíce.

Pro blistrové balení: Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevyhazujte žádné léky do odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak vyhodit léky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma obsahuje**

- Léčivou látkou je dabigatran-etexilát. Jedna tvrdá tobolka obsahuje 110 mg dabigatran-etexilátu (jako dabigatran-etexilát-mesilát).
- Dalšími složkami jsou kyselina vinná, hyprolóza, mastek a hypromelóza.
- Obal tobolky obsahuje indigokarmín (E132), chlorid draselný, karagenan, oxid titaničitý (E171) a hypromelózu.

### **Jak přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma vypadá a obsah balení**

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg jsou tobolky (přibližně 19 mm) se světle modrým neprůhledným víčkem a světle modrým neprůhledným tělem, naplněné téměř bílými až nažloutlými peletami.

Dabigatran etexilate Leon Farma je dostupný v baleních obsahujících 10, 30, 60 nebo 180 tvrdých tobolek v Al/Al blistrech.

Dabigatran etexilate Leon Farma je dostupný v baleních obsahujících 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 nebo 180 x 1 tvrdých tobolek v hliníkových jednodávkových perforovaných blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ŠPANĚLSKO

### **Výrobce**

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
ŠPANĚLSKO

Další informace o tomto léčivém přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Lietuva**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **България**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Magyarország**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Danmark**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

#### **Malta**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Deutschland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Eesti**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ελλάδα**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**España**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**France**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Hrvatska**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ireland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ísland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Italia**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Κύπρος**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Latvija**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Nederland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Norge**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Österreich**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Polska**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Portugal**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**România**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenija**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenská republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Suomi/Finland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Sverige**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 19. Únor 2024

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **Příbalová informace: Informace pro pacienta**

### **Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg tvrdé tobolky dabigatran-etexilát**

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Dabigatran etexilate Leon Farma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma užívat
3. Jak se přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Dabigatran etexilate Leon Farma a k čemu se používá**

Dabigatran etexilate Leon Farma obsahuje léčivou látku dabigatran-etexilát a patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných antikoagulantia. Působí tak, že blokuje látku v těle, která se podílí na tvorbě krevních sraženin.

Dabigatran etexilate Leon Farma se používá u dospělých k:

- zabránit vzniku krevních sraženin v mozku (cévní mozková příhoda) a v dalších cévách v těle, pokud máte formu nepravidelného srdečního rytmu zvanou nevalvulární fibrilace síní a alespoň jeden další rizikový faktor.
- k léčbě krevních sraženin v žilách nohou a plic a k prevenci jejich opětovného vzniku v žilách nohou a plic.

Dabigatran etexilate Leon Farma se u dětí používá k:

- léčbě krevních sraženin a zabránění jejich opětovnému vzniku.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma užívat**

##### **Neužívejte Dabigatran etexilate Leon Farma**

- jestliže jste alergický(á) na dabigatran-etexilát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud máte závažně sníženou funkci ledvin.
- pokud právě krvácíte.
- pokud máte onemocnění některého tělesného orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení do mozku, nedávná operace mozku nebo očí).

- pokud máte zvýšený sklon ke krvácení. Ten může být vrozený, z neznámé příčiny nebo způsobený jinými léky.
- pokud užíváte léky proti srážení krve (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), s výjimkou změny antikoagulační léčby, pokud máte zavedenu žilní nebo tepennou linku a dostáváte přes ni heparin, k zajištění její průchodnosti, nebo pokud se váš srdeční rytmus obnovuje do normálu při zákroku zvaném katetrová ablace fibrilace síní.
- pokud máte závažně sníženou funkci jater nebo onemocnění jater, které by mohlo způsobit smrt.
- pokud užíváte ústy ketokonazol nebo itraconazol, léky k léčbě plísňových infekcí.
- pokud užíváte ústy cyklosporin, lék proti odmítnutí orgánu po transplantaci.
- pokud užíváte dronedaron, lék používaný k léčbě abnormálního srdečního rytmu.
- pokud užíváte kombinovaný přípravek glekaprevir a pibrentasvir, antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C (zánětu jater).
- pokud jste dostal/a umělou srdeční chlopuň, která vyžaduje trvalé ředění krve.

## Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma se poraďte se svým lékařem. Během léčby tímto přípravkem může být také nutné poradit se s lékařem, pokud se u Vás vyskytnou příznaky nebo pokud musíte podstoupit operaci.

**Informujte svého lékaře**, pokud máte nebo jste měl(a) zdravotní potíže nebo onemocnění, zejména ta, která jsou uvedena v následujícím seznamu:

- pokud máte zvýšené riziko krvácení, např.:
  - pokud jste nedávno krvácel(a).
  - pokud jste v uplynulém měsíci podstoupil (a) chirurgické odstranění tkáně (biopsii).
  - pokud jste utrpěl (a) vážný úraz (např. zlomeninu kosti, úraz hlavy nebo úraz vyžadující chirurgické ošetření).
  - pokud máte zánět jícnu nebo žaludku.
  - pokud máte problémy se zpětným pronikáním žaludečních šťáv do jícnu (tzv. reflux).
  - pokud dostáváte léky, které by mohly zvýšit riziko krvácení. Viz "Další léčivé přípravky a přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma" níže.
  - pokud užíváte protizánětlivé léky, jako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam.
  - pokud máte infekci srdce (bakteriální endokarditida).
  - pokud víte, že máte sníženou funkci ledvin nebo trpíte dehydratací (příznaky zahrnují pocit žízně a snížené množství tmavě zbarvené (koncentrované)/ zpěněné moči).
  - pokud je vám více než 75 let.
  - pokud jste dospělý pacient a vážíte 50 kg nebo méně.
  - pouze v případě použití u dětí: pokud má dítě infekci v okolí mozku nebo uvnitř mozku.
- pokud jste prodělal (a) srdeční infarkt nebo pokud vám byla diagnostikována onemocnění, která zvyšují riziko vzniku srdečního infarktu.
- pokud máte onemocnění jater, které je spojeno se změnami v krevních testech. Užívání tohoto přípravku se v tomto případě nedoporučuje.

## Zvláštní opatření při užívání i přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma je zapotřebí

- pokud potřebujete podstoupit operaci:  
V takovém případě bude nutné přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma dočasně vysadit z důvodu zvýšeného rizika krvácení během operace a krátce po ní. Je velmi důležité užívat přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma před operací a po ní přesně v časech, které Vám sdělil lékař.
- pokud operace zahrnuje zavedení katétru nebo injekce do páteře (např. při epidurální nebo spinální anestezii nebo pro tlumení bolesti):

- je velmi důležité užívat přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma před operací a po ní přesně v časech, které Vám sdělil lékař.
- pokud se u vás po ukončení anestezie objeví necitlivost nebo slabost nohou nebo problémy se střevy či močovým měchýřem, okamžitě to sdělte svému lékaři, protože je nutná neodkladná péče.
- pokud během léčby upadnete nebo se zraníte, zejména pokud se uhodíte do hlavy. Vyhledejte prosím naléhavě lékařskou pomoc. Možná budete potřebovat vyšetření lékařem, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení.
- pokud víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (porucha imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko vzniku krevních sraženin), informujte o tom svého lékaře, který rozhodne, zda je třeba léčbu změnit.

### **Další léčivé přípravky a Dabigatran etexilate Leon Farma**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo byste mohl/a užívat jiné léky. **Zejména byste měl(a) před užitím přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma informovat svého lékaře, pokud užíváte některý z níže uvedených léků:**

- Léky snižující srážlivost krve (např. warfarin, fenpropakumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová).
- Léky k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol, itraconazol), pokud nejsou aplikovány pouze na kůži.
- Léky k léčbě abnormálního srdečního rytmu (např. amiodaron, dronedaron, chinidin, verapamil). Pokud užíváte léky obsahující verapamil, může Vám lékař doporučit užívat sníženou dávku přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma v závislosti na stavu, pro který Vám byl předepsán. Viz bod 3.
- Léky k prevenci odmítnutí orgánu po transplantaci (např. takrolimus, cyklosporin).
- Kombinovaný přípravek glekapreviru a pibrentasviru (antivirotika používaná k léčbě hepatitidy C).
- protizánětlivé léky a léky proti bolesti (např. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak).
- Třezalka tečkovaná, rostlinný lék na depresi
- Antidepresiva nazývaná selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu .
- Rifampicin nebo klaritromycin (dvě antibiotika)
- Antivirové léky na AIDS (např. ritonavir).
- Některé léky na léčbu epilepsie (např. karbamazepin, fenytoin).

### **Těhotenství a kojení**

Účinky přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma na těhotenství a nenarozené dítě nejsou známy. Pokud jste těhotná, nemáte tento přípravek užívat, pokud Vám lékař nedoporučí, že je to bezpečné. Pokud jste žena v plodném věku, vyvarujte se otěhotnění během užívání přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma.

Během užívání přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma nemáte kojít.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Dabigatran etexilate Leon Farma nemá žádné známé účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **3. Jak se přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma užívá**

Tobolky Dabigatran etexilate Leon Farma mohou užívat dospělí a děti od 8 let, kteří jsou schopni polykat tobolky vcelku. Pro léčbu dětí mladších 8 let jsou k dispozici další věkově vhodné lékové formy:

- Pro podávání této populaci mohou být vhodnější jiné lékové formy, např. obalené granule, které lze použít u dětí mladších 12 let, jakmile je dítě schopno polykat měkkou stravu.
  - Jiné lékové formy, jako je prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok, se mají používat pouze u dětí mladších než 1 rok.
- Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

### **Dabigatran etexilate Leon Farma užívejte podle doporučení při následujících stavech:**

Prevence ucpaní cév v mozku nebo dalších cév v těle krevní sraženinou, která vzniká po abnormálním srdečním rytmu, a Léčba krevních sraženin v žilách dolních končetin a plic, včetně prevence opětovného vzniku krevních sraženin v žilách dolních končetin a plic.

Doporučená dávka je 300 mg užívaná jako **jedna 150 mg tobolka dvakrát denně**.

Pokud je vám **80 let nebo více**, doporučená dávka je 220 mg užívaná jako **jedna 110 mg tobolka dvakrát denně**.

Pokud užíváte **léky obsahující verapamil**, máte být léčen(a) sníženou dávkou 220 mg přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma užívanou jako **jedna 110 mg tobolka dvakrát denně**, protože může být zvýšeno riziko krvácení.

Pokud máte **potenciálně vyšší riziko krvácení**, může se lékař rozhodnout předepsat dávku 220 mg užívanou jako **jedna 110 mg tobolka dvakrát denně**.

Tento lék můžete nadále užívat, pokud je třeba obnovit normální srdeční rytmus zákrokem zvaným kardioverze nebo zákrokem zvaným katetrová ablace fibrilace síní. Dabigatran etexilate Leon Farma užívejte tak, jak Vám řekl lékař.

Pokud Vám byl do cévy zaveden zdravotnický prostředek (stent), aby udržel její průchodnost při zákroku zvaném perkutánní koronární intervence se stentováním, můžete být léčen(a) přípravkem Dabigatran etexilate Leon Farma poté, co lékař rozhodne, že je dosaženo normální kontroly srážlivosti krve. Užívejte přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma tak, jak Vám řekl lékař.

### Léčba krevních sraženin a prevence jejich opětovného vzniku u dětí

Dabigatran etexilate Leon Farma se užívá dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Dávkovací interval má být co nejbližší 12 hodinám.

Doporučená dávka závisí na tělesné hmotnosti a věku. Správnou dávku určí lékař. Lékař může dávku v průběhu léčby upravit. Pokračujte v užívání všech ostatních léků, pokud Vám lékař neřekne, abyste některý z nich přestal/a užívat.

Tabulka 1 uvádí jednotlivé a celkové denní dávky přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma v miligramech (mg). Dávky závisí na tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v letech.

**Tabulka 1: Tabulka dávkování přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma tobolky.**

Kombinace tělesné hmotnosti a věku		Jednotlivá dávka	Celková denní dávka
Tělesná hmotnost v kg	Věk v letech	v mg	v mg
11 až méně než 13 kg	8 až méně než 9 let	75	150

13 až méně než 16 kg	8 až méně než 11 let	110	220
16 až méně než 21 kg	8 až méně než 14 let	110	220
21 až méně než 26 kg	8 až méně než 16 let	150	300
26 až méně než 31 kg	8 až méně než 18 let	150	300
31 až méně než 41 kg	8 až méně než 18 let	185	370
41 až méně než 51 kg	8 až méně než 18 let	220	440
51 až méně než 61 kg	8 až méně než 18 let	260	520
61 až méně než 71 kg	8 až méně než 18 let	300	600
71 až méně než 81 kg	8 až méně než 18 let	300	600
81 kg nebo více	10 až méně než 18 let	300	600

Jednotlivé dávky vyžadující kombinaci více než jedné tablety:

300 mg: dvě 150 mg tablety nebo čtyři 75 mg tablety  
260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg tableta nebo  
jedna 110 mg a dvě 75 mg tablety  
220 mg: jako dvě 110 mg tablety  
185 mg: jako jedna 75 mg tableta a jedna 110 mg tableta  
150 mg: jako jedna 150 mg tableta nebo dvě 75 mg tablety

### **Jak užívat Dabigatran etexilate Leon Farma**

Dabigatran etexilate Leon Farma lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tableta se má polykat celá a zapít sklenicí vody, aby bylo zajištěno, že se dostane do žaludku. Tablety nelámejte, nežvýkejte ani nevysypávejte obsah tablety, protože to může zvýšit riziko krvácení.

### **Změna antikoagulační léčby**

Bez konkrétních pokynů lékaře neměňte antikoagulační léčbu.

### **Pokud užijete více přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma, než jste měl(a).**

Užívání příliš velkého množství tohoto přípravku zvyšuje riziko krvácení. Pokud jste užil/a příliš mnoho tabletek, okamžitě kontaktujte svého lékaře. K dispozici jsou specifické možnosti léčby.

### **Pokud zapomenete užít Dabigatran etexilate Leon Farma**

Zapomenutou dávku lze užít ještě do 6 hodin před další dávkou.

Opomenutá dávka má být vynechána, pokud zbývá méně než 6 hodin do další dávky. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradili zapomenutou dávku.

### **Pokud přestanete užívat Dabigatran etexilate Leon Farma**

Dabigatran etexilate Leon Farma užívejte přesně podle pokynů lékaře. Nepřestávejte užívat tento lék bez předchozí rady s lékařem, protože riziko vzniku krevní sraženiny by mohlo být vyšší, pokud léčbu ukončíte příliš brzy. Pokud se u Vás po užití přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma objeví zažívací potíže, kontaktujte svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dabigatran etexilate Leon Farma ovlivňuje srážlivost krve, takže většina nežádoucích účinků se týká příznaků, jako jsou modřiny nebo krvácení. Může se objevit závažné nebo těžké krvácení, ty



představují nejzávažnější nežádoucí účinky a bez ohledu na lokalizaci se mohou stát invalidizujícími, život ohrožujícími nebo dokonce mohou vést k úmrtí. V některých případech nemusí být tato krvácení zjevná.

Pokud se u Vás objeví krvácení, které samo od sebe neustane, nebo pokud se u Vás objeví známky nadměrného krvácení (výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky), okamžitě se poradte se svým lékařem. Lékař může rozhodnout, že Vás bude pečlivěji sledovat nebo změni Váš lék.

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě, okamžitě to sdělte svému lékaři.

Níže jsou uvedeny možné nežádoucí účinky, které jsou rozděleny podle pravděpodobnosti jejich výskytu.

#### Prevence ucpaní cév v mozku nebo dalších cév v těle krevní sraženinou, která vzniká po abnormálním srdečním rytmu.

**Časté** (může postihnout až 1 z 10 osob):

- Krvácení může být z nosu, žaludku nebo střev, z penisu/pochvy nebo močových cest (včetně krve v moči, která zbarvuje moč do růžova nebo červena) nebo pod kůži.
- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Bolesti břicha nebo žaludku
- Trávicí potíže
- Časté řídké nebo tekuté stolice
- Pocit na zvracení

**Méně časté** (může postihnout až 1 ze 100 osob):

- Krvácení
- Může dojít ke krvácení z hemoroidů, z konečníku nebo do mozku.
- Tvorba hematomu
- Vykašlávání krve nebo krvavého hlenu
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka v červených krvinkách).
- Alergická reakce
- Náhlá změna kůže, která ovlivňuje její barvu a vzhled.
- Svědění
- Vřed v žaludku nebo střevě (včetně vředu v jícnu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Reflux žaludeční šťávy do jícnu
- Zvracení
- Potíže s polykáním
- Abnormální výsledky laboratorních testů jaterních funkcí

**Vzácné** (může postihnout až 1 z 1 000 osob):

- Ke krvácení může dojít do kloubu, z chirurgického řezu, ze zranění, z místa vpichu injekce nebo z místa vstupu katétru do žíly.
- Závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě.
- Závažná alergická reakce, která způsobuje otok obličeje nebo krku.
- Kožní vyrážka, která se vyznačuje tmavě červenými, vyvýšenými, svědivými hrbolky způsobenými alergickou reakcí.
- Snížení podílu krevních buněk
- Zvýšení jaterních enzymů
- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma způsobené problémy s játry nebo krví.

**Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout):

- Potíže s dýcháním nebo sípání
- Snížení počtu nebo dokonce nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji proti infekcím).
- Vypadávání vlasů

V klinické studii byla četnost srdečních příhod u přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma číselně vyšší než u warfarinu. Celkový výskyt byl nízký.

Léčba krevních sraženin v žilách dolních končetin a v plicích, včetně prevence opětovného vzniku krevních sraženin v žilách dolních končetin a/nebo v plicích.

**Časté** (může postihnout až 1 z 10 osob):

- Může dojít ke krvácení z nosu, do žaludku nebo střev, z konečníku, z penisu/pochvy nebo močových cest (včetně krve v moči, která zbarvuje moč do růžova nebo červená) nebo pod kůží.
- Trávicí potíže

**Méně časté** (může postihnout až 1 ze 100 osob):

- Krvácení
- Může dojít ke krvácení do kloubu nebo ze zranění.
- Může dojít ke krvácení z hemoroidů
- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Tvorba hematomu
- Vykašlávání krvavého nebo zakrváceného hlenu
- Alergická reakce
- Náhlá změna kůže, která ovlivňuje její barvu a vzhled.
- Svědění
- Vřed v žaludku nebo střevě (včetně vředu v jícnu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Reflux žaludeční šťávy do jícnu
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Bolesti břicha nebo žaludku
- Časté řídké nebo tekuté stolice
- Abnormální výsledky laboratorních testů jaterních funkcí
- Zvýšení jaterních enzymů

**Vzácné** (může postihnout až 1 z 1 000 osob):

- Může dojít ke krvácení z chirurgického řezu, z místa vpichu injekce nebo z místa vstupu katétru do žíly nebo může jít o krvácení do mozku.
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě.
- Závažná alergická reakce, která způsobuje otok obličeje nebo krku.
- Kožní vyrážka, která se vyznačuje tmavě červenými, vyvýšenými, svědivými hrbolky způsobenými alergickou reakcí.
- Potíže s polykáním

**Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout):

- Potíže s dýcháním nebo sípání
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka v červených krvinkách).
- Snížení podílu krevních buněk
- Snížení počtu nebo dokonce nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji proti infekcím).
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma způsobené problémy s játry nebo krví.
- Vypadávání vlasů

Ve studijním programu byla míra výskytu srdečních příhod u přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma vyšší než u warfarinu. Celkový výskyt byl nízký. U pacientů léčených dabigatranem oproti pacientům léčeným placebem nebyla pozorována nerovnováha v četnosti srdečních infarktů.

#### Léčba krevních sraženin a prevence jejich opětovného vzniku u dětí

**Časté** (může postihnout až 1 z 10 osob):

- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Kožní vyrážka, která se vyznačuje tmavě červenými, vyvýšenými, svědivými hrbolky způsobenými alergickou reakcí.
- Náhlá změna kůže, která ovlivňuje její barvu a vzhled.  
Tvorba hematomu  
Krvácení z nosu
- Reflux (zpětný návrat) žaludeční šťávy do jícnu
- Zvracení
- Pocit na zvracení
- Časté řídké nebo tekuté stolice
- Poruchy zažívání
- Vypadávání vlasů
- Zvýšení jaterních enzymů

**Méně časté** (může postihnout až 1 ze 100 osob):

- Snížení počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji proti infekcím).
- Krvácení může být do žaludku nebo střev, z mozku, z konečníku, ze střev, z kůže, z krve. penisu/pochvy nebo močových cest (včetně krve v moči, která zbarvuje moč do růžova nebo červená), nebo pod kůži
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka v červených krvinkách).
- Snížení podílu krevních buněk
- Svědění
- Vykašlávání krve nebo krvavého hlenu
- Bolesti břicha nebo žaludku
- Zánět jícnu a žaludku
- Alergická reakce
- Ztížené polykání
- Zažloutnutí kůže nebo očního bělma způsobené problémy s játry nebo krví.

**Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout):

- Nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji proti infekcím).
- Vážná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě.
- Vážná alergická reakce, která způsobuje otok obličeje nebo krku.
- Ztížené dýchání nebo sípání
- Krvácení
- Krvácení může být do kloubu nebo z poranění, z chirurgického řezu nebo z místa, kde došlo k poranění. Vstup vpichu injekce nebo z místa vstupu katétru do žíly.
- Krvácení může nastat z hemoroidů
- Vřed v žaludku nebo střevě (včetně vředu v jícnu)
- Abnormální výsledky laboratorních testů jaterních funkcí

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce nebo blistru za "EXP". Datum použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni daného měsíce.

Pro blistrové balení: Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevyhazujte žádné léky do odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak vyhodit léky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma obsahuje

- Léčivou látkou je dabigatran-etexilát. Jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg dabigatran-etexilátu (jako dabigatran-etexilát-mesilát).
- Dalšími složkami jsou kyselina vinná, hyprolóza, mastek a hypromelóza.
- Obal tobolky obsahuje indigokarmín (E132), chlorid draselný, karagenan, oxid titaničitý (E171) a hypromelózu.

### Jak přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma vypadá a obsah balení

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg jsou tobolky (přibližně 22 mm) se světle modrým neprůhledným víčkem a bílým neprůhledným tělem, naplněné téměř bílými až nažloutlými peletami.

Dabigatran etexilate Leon Farma je dostupný v baleních obsahujících 30, 60 nebo 180 tvrdých tobolek v Al/Al blistrech.

Dabigatran etexilate Leon Farma je dostupný v baleních obsahujících 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 nebo 180 x 1 tvrdých tobolek hliníkových v jednodávkových perforovaných blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ŠPANĚLSKO

### Výrobce

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
ŠPANĚLSKO

Další informace o tomto léčivém přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**България**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Česká republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Danmark**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Deutschland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Eesti**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ελλάδα**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**España**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**France**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Hrvatska**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ireland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ísland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Italia**

Laboratorios León Farma S.A

**Lietuva**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Malta**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Nederland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Norge**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Österreich**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Polska**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Portugal**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**România**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenija**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenská republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Suomi/Finland**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Κύπρος**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Latvija**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Sverige**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována 19 Únor 2024**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg tvrdé tobolky

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg tvrdé tobolky

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg tvrdé tobolky

- Tuto kartu mějte Vy nebo Váš pečovatel neustále u sebe.
- Ujistěte se, že používáte nejnovější verzi

### **Vážená pacientko, Vážený paciente/pečovateli pediatrického pacienta,**

Lékař u Vás/Vašeho dítěte zahájil léčbu přípravkem Dabigatran etexilate Leon Farma. Abyste mohli přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma bezpečně užívat, vezměte prosím v úvahu důležité informace uvedené v příbalové informaci.

Vzhledem k tomu, že tato karta pacienta obsahuje důležité informace o Vaší léčbě / léčbě Vašeho dítěte, máte mít Vy/Vaše dítě tuto kartu stále u sebe, abyste mohl(a) informovat zdravotnické pracovníky o tom, jak Vy / Vaše dítě užíváte přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma.

### **Dabigatran etexilate Leon Farma - Informace pro pacienty / pečovatele o pediatrické pacienty**

O Vaší léčbě / léčbě Vašeho dítěte

- Dabigatran etexilate Leon Farma ředí krev. Používá se k léčbě existujících krevních sraženin nebo k prevenci vzniku nebezpečných krevních sraženin.
- Při užívání přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma dodržujte pokyny svého lékaře / lékaře Vašeho dítěte. Nikdy nevynechávejte dávku ani nepřerušujte užívání přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma bez porady se svým lékařem / lékařem Vašeho dítěte.
- Informujte svého lékaře / lékaře svého dítěte o všech lécích, které v současné době užíváte / užívá Vaše dítě.
- Informujte svého lékaře / lékaře svého dítěte o užívání přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma před jakýmkoli chirurgickým zákrokem / invazivním výkonem.
- Dabigatran etexilate Leon Farma tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tobolka se polyká celá a zapíjí se sklenicí vody. Tobolka se nesmí lámat ani žvýkat a pelety se nesmí z tobolky vysypávat.

Kdy vyhledat lékařskou pomoc

- Užívání přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma může zvýšit riziko krvácení. Okamžitě se obraťte na svého lékaře / lékaře Vašeho dítěte, pokud se u Vás / Vašeho dítěte objeví známky a příznaky krvácení, jako jsou: otok, nepříjemné pocity, neobvyklá bolest nebo bolest hlavy, závratě, bledost, slabost, méně časté modřiny, krvácení z nosu, krvácení z dásní, méně časté neobvykle dlouho krvácející rány, méně časté neobvyklý výtok krve při menstruaci či krvácení z pochvy, krev v moči, která může být růžová nebo hnědá, červená/černá stolice, vykašlávání krve, zvracení krve nebo hmoty podobné kávové sedlině.
- V případě pádu nebo zranění, zejména při úderu do hlavy, urychleně vyhledejte lékařskou pomoc.
- Nepřestávejte užívat přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma bez porady se svým lékařem/lékařem Vašeho dítěte, pokud Vás/Vaše dítě pálí záha, máte nevolnost, zvracíte, máte žaludeční potíže, nadýmání nebo bolesti v horní části břicha.

### **Dabigatran etexilate Leon Farma - Informace pro zdravotnické pracovníky**

- Dabigatran etexilate Leon Farma je perorální antikoagulans (přímý inhibitor trombinu).
- Přípravek Dabigatran etexilate Leon Farma může být nutné vysadit před chirurgickým nebo jiným invazivním zákrokem.
- V případě výskytu závažných krvácivých příhod musí být podávání přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma okamžitě ukončeno.

- Pro dospělé pacienty je k dispozici specifický reverzní přípravek (idarucizumab). Účinnost a bezpečnost specifické reverzní látky idarucizumabu nebyly u pediatrických pacientů stanoveny. pediatrických
- Podrobnosti a další rady k antagonizaci antikoagulačního účinku přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma naleznete v Souhrnu údajů o přípravku pro Dabigatran etexilate Leon Farma a idarucizumab.
- Dabigatran etexilate Leon Farma se vylučuje převážně ledvinami; je třeba udržovat přiměřenou diurézu. Dabigatran etexilate Leon Farma je dialyzovatelný.

**Vyplňte tuto část nebo o to požádejte svého lékaře / lékaře Vašeho dítěte.**

### **Informace o pacientovi**

\_\_\_\_\_

Jméno pacienta

\_\_\_\_\_

Datum narození

\_\_\_\_\_

Indikace k antikoagulaci

\_\_\_\_\_

Dávka přípravku Dabigatran etexilate Leon Farma