

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fluxitra 75 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 75 mg dabigatran-etexilátu (ve formě mesilátu).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé až téměř bílé tobolky velikosti 2 (přibližně 18 mm), plněné téměř bílými až nažloutlými peletami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů od narození do 18 let věku. Dávky příslušných lékových forem vhodné pro jednotlivé věkové kategorie jsou uvedeny v bodě 4.2.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tobolky přípravku Fluxitra mohou užívat dospělí a děti od 8 let věku, kteří jsou schopni spolknout tobolky vcelku.

K léčbě dětí mladších 8 let jsou k dispozici jiné vhodné lékové formy.

Při změně lékové formy může nastat nutnost úpravy předepsané dávky. Dávka uvedená v příslušné dávkovací tabulce pro lékovou formu má být předepsána podle tělesné hmotnosti a věku dítěte.

Primární prevence VTE při ortopedických operacích

Doporučené dávky dabigatran-etexilátu a doba trvání léčby v primární prevenci VTE při ortopedických operacích jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučení pro dávkování a dobu trvání léčby v primární prevenci VTE při ortopedických operacích

	Zahájení léčby v den operace 1-4 hodiny po dokončené operaci	Udržovací dávka od prvního dne po operaci	Doba trvání udržovací dávky
Pacienti po elektivní náhradě kolenního kloubu	Jedna tobolka dabigatran-etexilátu 110 mg	220 mg dabigatran-etexilátu užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek o síle 110 mg	10 dní
Pacienti po elektivní náhradě kyčelního kloubu			28-35 dní
<u>Doporučeno snížení dávky</u>			
Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCL) 30-50 ml/min)	Jedna tobolka dabigatran-etexilátu 75 mg	150 mg dabigatran-etexilátu užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek o síle 75 mg	10 dní (náhrada kolenního kloubu) nebo 28-35 dní (náhrada kyčelního kloubu)
Pacienti, kteří současně užívají verapamil*, amiodaron, chinidin			
Pacienti ve věku 75 let nebo starší			

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

U obou typů operací platí, že pokud není zabezpečena hemostáza, je nutno zahájení léčby odložit. Pokud léčba není zahájena v den operace, pak je třeba ji zahájit podáním 2 tobolek jednou denně.

Zhodnocení funkce ledvin před léčbou a během léčby dabigatran-etexilátem

U všech pacientů, a zvláště u starších pacientů (> 75 let), protože u této věkové skupiny může být častá porucha funkce ledvin:

- Funkce ledvin má být zhodnocena výpočtem clearance kreatininu (CrCL) před zahájením léčby dabigatran-etexilátem, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).
- Funkce ledvin má být také zhodnocena během léčby, pokud je podezření na pokles funkce ledvin (např. hypovolemie, dehydratace a v případě souběžné léčby určitými léčivými přípravky).

Ke zhodnocení funkce ledvin (CrCL v ml/min) má být používána metoda dle Cockcroft-Gaulta.

Vynechaná dávka

Je doporučeno pokračovat v užívání zbývajících denních dávek dabigatran-etexilátu ve stejnou dobu další den.

Pro náhradu vynechaných jednotlivých dávek se nemá dávka zdvojnásobovat.

Vysazení dabigatran-etexilátu

Dabigatran-etexilát nemá být vysazen bez porady s lékařem. Pacienti mají být poučeni, aby kontaktovali svého ošetřujícího lékaře, pokud se u nich projeví gastrointestinální příznaky, jako je dyspepsie (viz bod 4.8).

Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu:
S převodem na parenterální antikoagulační léčbu se doporučuje vyčkat 24 hodin od podání poslední dávky dabigatran-etexilátu (viz bod 4.5).

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem:
Podávání parenterálního antikoagulačního přípravku je třeba ukončit a začít podávat dabigatran-etexilát 0-2 hodiny před časem, na který by připadala následující dávka alternativní léčby, nebo v době přerušení podávání v případě kontinuální léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem (UFH)) (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

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

Současné podávání dabigatran-etexilátu se slabými až středně silnými inhibitory glykoproteinu P (P-pg), jako je amiodaron, chinidin nebo verapamil

Dávka se má snížit, jak je uvedeno v tabulce 1 (viz také body 4.4 a 4.5). V těchto případech je třeba užívat dabigatran-etexilát a zmíněné léčivé přípravky ve stejnou dobu.

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 pacienti

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

Tělesná hmotnost

Existuje velice omezená klinická zkušenost s podáváním doporučených dávek u pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg nebo > 110 kg. Vzhledem k dostupným klinickým a farmakokinetickým údajům není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2), ale doporučuje se pečlivý klinický dohled (viz bod 4.4).

Pohlaví

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití dabigatran-etexilátu v indikaci primární prevence VTE u pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu, není u pediatrické populace relevantní.

Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů

Léčba VTE u pediatrických pacientů má být zahájena po léčbě parenterálním antikoagulačním přípravkem, která trvala nejméně 5 dní. V prevenci recidivující VTE má být léčba zahájena po předchozí léčbě.

Tobolky dabigatran-etexilátu se mají užívat dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Interval mezi dávkami má být co nejblíží 12 hodinám.

Doporučená dávka tobolek dabigatran-etexilátu vychází z tělesné hmotnosti a věku pacienta, jak je uvedeno v tabulce 2. Dávka se má v průběhu léčby upravovat podle tělesné hmotnosti a věku.

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

Tabulka 2: Jednotlivé a celkové denní dávky dabigatran-etexilátu v miligramech (mg) podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v rocích

Kombinace tělesné hmotnosti/věku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denní dávka v mg
Tělesná hmotnost v kg	Věk v rocích		
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 kombinace více než jedné tobolky:

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

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

220 mg: jako dvě 110mg tobolky

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

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

Zhodnocení funkce ledvin před léčbou a během léčby

Před zahájením léčby má být odhadnuta odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) pomocí Schwartzova vzorce (je třeba ověřit v místní laboratoři, jakou metodu ke stanovení kreatininu používá).

U pediatrických pacientů s eGFR < 50 ml/min/1,73 m² je léčba dabigatran-etexilátem kontraindikována (viz bod 4.3).

Pacienti s eGFR \geq 50 ml/min/1,73 m² mají být léčeni dávkou stanovenou podle tabulky 2.

Během léčby má být zhodnocena funkce ledvin v určitých klinických situacích, existuje-li podezření, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. u hypovolemie, dehydratace a při souběžné léčbě určitými léčivými přípravky).

Doba použití

Délku léčby je nutno stanovit individuálně na základě posouzení poměru přínosu a rizik.

Vynechaná dávka

Zapomenutá dávka dabigatran-etexilátu může být podána ještě do 6 hodin před podáním následující plánované dávky. Pokud je čas do následující plánované dávky kratší než 6 hodin, je nutno zapomenutou dávku vynechat.

Nikdy se nesmí podat dvojnásobná dávka jako náhrada vynechaných jednotlivých dávek.

Vysazení dabigatran-etexilátu

Dabigatran-etexilát nemá být vysazen bez rady s lékařem. Pacienti nebo jejich pečovatelé mají být poučeni, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, pokud se u nich vyvinou gastrointestinální příznaky, jako je dyspepsie (viz bod 4.8).

Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu:

S převodem na parenterální antikoagulační léčbu se doporučuje vyčkat 12 hodin od podání poslední dávky dabigatran-etexilátu (viz bod 4.5).

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem:

Podávání parenterálního antikoagulačního přípravku je třeba ukončit a začít podávat dabigatran-etexilát 0-2 hodiny před časem, na který by připadala následující dávka alternativní léčby, nebo v době přerušování podávání v případě kontinuální léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem (UFH)) (viz bod 4.5).

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

U pacientů se má zahájit léčba VKA 3 dny před vysazením dabigatran-etexilátu.

Protože dabigatran-etexilát může ovlivnit mezinárodní normalizovaný poměr (INR), bude hodnota INR lépe odrážet účinek VKA teprve poté, co bylo podávání dabigatran-etexilátu zastaveno na dobu nejméně 2 dní. Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.

Z VKA na léčbu dabigatran-etexilátem:

Podávání VKA je nutno ukončit. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile hodnota INR je $<$ 2,0.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pro perorální podání.

Tobolky mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla. Tobolky je třeba polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody, aby se usnadnil transport tobolky do žaludku.

Pacienti mají být poučeni, aby tobolku neotvírali, protože tím mohou zvýšit riziko krvácení (viz body 5.2 a 6.6).

Pro pediatrické pacienty mladší 8 let nebo starší pacienty, kteří mají potíže s polykáním nebo nevědí, jak polykat, jsou na trhu k dispozici jiné pro léčbu vhodné lékové formy, jako:

- Dabigatran-etexilát obalené granule lze používat u dětí ve věku do 12 let, jakmile je dítě schopno polykat měkkou stravu.
- Dabigatran-etexilát prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok se má používat pouze u dětí mladších než 1 rok.

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 m² u pediatrických pacientů
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. Mohou to být současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie
- Souběžná léčba jinými antikoagulancii, např. nefracionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.), kromě zvláštních situací. Jedná se o převod na jinou antikoagulační léčbu (viz bod 4.2), když je UFH podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru nebo když je UFH podáván během katetrizační ablace u fibrilace síní (viz bod 4.5)
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru (viz bod 4.5)
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

Dabigatran-etexilát má být podáván opatrně u stavů se zvýšeným rizikem krvácení nebo při současném podávání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu inhibicí agregace trombocytů. Během léčby může dojít ke krvácení v jakékoliv lokalizaci. Neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku má vést k hledání zdroje krvácení.

Při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení u dospělých pacientů, kdy je nutno rychle zvrátit antikoagulační účinek dabigatranu, je k dispozici specifický reverzní přípravek idarucizumab.

Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyly u pediatrických pacientů stanoveny. Dabigatran lze odstranit hemodialýzou. U dospělých pacientů jsou dalšími možnostmi čerstvá plná krev nebo čerstvě zmrazená plazma, koncentrát koagulačních faktorů (aktivovaných či neaktivovaných), rekombinantní faktor VIIa nebo trombocytární koncentráty (viz také bod 4.9).

Riziko gastrointestinálního (GI) krvácení zvyšuje podávání inhibitorů agregace trombocytů, jako je klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA), nebo nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID), stejně jako přítomnost ezofagitidy, gastritidy nebo gastroezofageálního refluxu.

Rizikové faktory

Tabulka 3 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

Tabulka 3: Faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení

	Rizikový faktor
Farmakodynamické a farmakokinetické faktory	Věk \geq 75 let
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<u>Hlavní:</u> <ul style="list-style-type: none">• středně těžká porucha funkce ledvin u dospělých pacientů (CrCL 30-50 ml/min)• silné inhibitory P-gp (viz body 4.3 a 4.5)• současné podávání slabých až středně silných inhibitorů P-gp (např. amiodaron, verapamil, chinidin a tikagrelor; viz bod 4.5) <u>Vedlejší:</u> <ul style="list-style-type: none">• nízká tělesná hmotnost (< 50 kg) u dospělých pacientů
Farmakodynamické interakce (viz bod 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• ASA a další inhibitory agregace trombocytů, jako je klopidogrel• NSAID• SSRI nebo SNRI• jiné léčivé přípravky, jež mohou ovlivnit hemostázu
Onemocnění/výkony, u nichž je riziko krvácení zvýšené	<ul style="list-style-type: none">• vrozené nebo získané poruchy koagulace• trombocytopenie nebo poruchy funkce trombocytů• nedávná biopsie, závažné zranění• bakteriální endokarditida• ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux

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

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

Opatření a léčba při riziku krvácení

Pro léčbu krvácivých komplikací viz také bod 4.9.

Hodnocení přínosu a rizika

Léze, stavy, postupy a/nebo druhy farmakologické léčby (jako jsou NSAID, antiagregancia, SSRI a SNRI, viz bod 4.5), které významně zvyšují riziko závažného krvácení, vyžadují pečlivé zhodnocení poměru přínos-riziko. Dabigatran-etexilát je možné podávat, pouze pokud přínos převáží nad rizikem krvácení.

U pediatrických pacientů s rizikovými faktory včetně pacientů s aktivní meningitidou,

encefalitidou a intrakraniálním abscesem jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje (viz bod 5.1). U těchto pacientů se má dabigatran-etexilát podávat, pouze pokud předpokládaný přínos převáží nad rizikem krvácení.

Pečlivý klinický dohled

V průběhu léčebné fáze je doporučeno pečlivé sledování známek krvácení nebo anémie, zejména pokud se rizikové faktory kombinují (viz tabulka 3 výše). Zvláštní pozornost je třeba věnovat situacím, kdy je dabigatran-etexilát podáván současně s verapamilem, amiodaronem, chinidinem nebo klarithromycinem (inhibitory P-gp), a zvláště při výskytu krvácení, zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří jsou současně léčeni pomocí NSAID, je doporučeno pečlivé sledování známek krvácení (viz bod 4.5).

Ukončení léčby dabigatran-etexilátem

Pacienti, u kterých dojde k akutnímu selhání ledvin, musí dabigatran-etexilát přestat užívat (viz také bod 4.3).

Když se objeví závažné krvácení, musí být léčba ukončena, zdroj krvácení musí být vyšetřen a u dospělých pacientů může být zváženo podání specifického reverzního přípravku (idarucizumabu). Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyly u pediatrických pacientů stanoveny. Dabigatran lze odstranit hemodialýzou.

Použití inhibitorů protonové pumpy

Pro prevenci gastrointestinálního krvácení může být zváženo podávání inhibitoru protonové pumpy (IPP). U pediatrických pacientů je při léčbě inhibitory protonové pumpy nutné se řídit místními doporučeními uvedenými v informacích o přípravku.

Laboratorní koagulační parametry

Ačkoli při podávání tohoto léčivého přípravku obecně není nutno rutinně monitorovat antikoagulační účinek, měření úrovně antikoagulace související s dabigatranem může být užitečné pro detekci nadměrně vysoké expozice dabigatranu v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů.

Dilutovaný trombinový čas (dTT), ecarinový koagulační čas (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale výsledky je nutno interpretovat s opatrností v důsledku intertestové variability (viz bod 5.1).

Test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) je u pacientů léčených dabigatran-etexilátem nespolehlivý a byla hlášena falešně pozitivní zvýšení INR. Proto nemá být test INR prováděn.

Tabulka 4 uvádí prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough) u dospělých pacientů, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení. Příslušné prahové hodnoty u pediatrických pacientů nejsou známy (viz bod 5.1).

Tabulka 4: Prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci u dospělých pacientů, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení

Test (hodnota při minimální koncentraci)	Práh
dTT (ng/ml)	> 67
ECT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	údaje nejsou k dispozici

aPTT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 1,3
INR	nemá být prováděn

Použití fibrinolytik při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

Použití fibrinolytik při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody lze zvážit u pacientů s hodnotami dTT, ECT nebo aPTT nepřesahujícími horní hranice normálního rozmezí (ULN) místních referenčních hodnot.

Chirurgické a jiné výkony

Pacientům, kterým je podáván dabigatran-etexilát a kteří podstupují chirurgické nebo jiné invazivní výkony, hrozí zvýšené riziko krvácení. Z tohoto důvodu může být nutné dabigatran-etexilát před chirurgickými výkony dočasně vysadit.

Pokud je léčba z důvodu nějakého výkonu dočasně přerušena, je třeba postupovat s opatrností a antikoagulační účinek je vhodné monitorovat. Clearance dabigatranu u pacientů s insuficiencí ledvin může trvat déle (viz bod 5.2). To je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv výkonem. V takových případech mohou koagulační testy (viz body 4.4 a 5.1) pomoci určit, zda je hemostáza ještě narušená.

Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně ukončit. Pokud je nutno antikoagulační účinek dabigatranu rychle zvrátit, je pro dospělé pacienty k dispozici specifický reverzní přípravek pro dabigatran (idarucizumabum). Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyly u pediatrických pacientů stanoveny. Dabigatran lze odstranit hemodialýzou.

Reverze antikoagulačního účinku dabigatranu vystavuje pacienty riziku trombózy, které vyplývá z jejich základního onemocnění. Léčbu dabigatran-etexilátem lze znovu zahájit 24 hodin po podání idarucizumabu, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo adekvátní hemostázy.

Subakutní operace/výkony

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně ukončit. Pokud je to možné, mají být operace či výkony odloženy po dobu nejméně 12 hodin od podání poslední dávky. Jestliže operaci nelze odložit, riziko krvácení může být zvýšené. Toto riziko krvácení je nutno zvažovat oproti naléhavosti výkonu.

Elektivní chirurgické výkony

Pokud je to možné, je třeba podávání dabigatran-etexilátu přerušit nejméně 24 hodin před chirurgickým nebo invazivním výkonem. U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo při rozsáhlém chirurgickém výkonu, který může vyžadovat kompletní hemostázu, je třeba zvážit vysazení dabigatran-etexilátu 2-4 dny před operací.

Tabulka 5 shrnuje pravidla pro přerušování léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u dospělých pacientů.

Tabulka 5: Pravidla pro přerušování léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u dospělých pacientů

Funkce	Odhadovaný	Podávání dabigatran-etexilátu se má před elektivním
--------	------------	---

ledvin (CrCL v ml/min)	poločas (v hodinách)	výkonem ukončit	
		Vysoké riziko krvácení nebo rozsáhlý chirurgický výkon	Běžné riziko
≥ 80	asi 13	2 dny před	24 hodin před
≥ 50-< 80	asi 15	2-3 dny před	1-2 dny před
≥ 30-< 50	asi 18	4 dny před	2-3 dny před (> 48 hodin)

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

Tabulka 6: Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u pediatrických pacientů

Funkce ledvin (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Vysazení dabigatranu před elektivním chirurgickým výkonem
>80	24 hodin před
50 – 80	2 dny před
< 50	Tito pacienti nebyli zkoumáni (viz bod 4.3).

Spinální anestezie/epidurální anestezie/lumbální punkce

Výkony, jako je spinální anestezie, mohou vyžadovat plně funkční hemostázu.

Riziko vývoje spinálního nebo epidurálního hematomu může být zvýšeno v případě traumatické nebo opakované punkce a při dlouhodobém používání epidurálních katétrů. Po odstranění katétru je nutný nejméně dvouhodinový interval před podáním první dávky dabigatran-etexilátu. Tyto pacienty je nutno často sledovat, zda se u nich nerozvíjí neurologické známky a příznaky spinálního nebo epidurálního hematomu.

Pooperační fáze

Léčba dabigatran-etexilátem má být po invazivní proceduře nebo chirurgickém výkonu zahájena co nejdříve, jakmile to umožní klinický stav a je dosaženo adekvátní hemostázy.

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

Pacienti s vysokým rizikem mortality při chirurgickém výkonu a s vnitřními rizikovými faktory pro tromboembolické příhody

Údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu u těchto pacientů jsou omezené, a proto musí být tito pacienti léčeni s opatrností.

Chirurgický výkon při zlomenině kyčelního kloubu

Údaje o podávání dabigatran-etexilátu u pacientů podstupujících chirurgický výkon při zlomenině kyčelního kloubu nejsou k dispozici. Z tohoto důvodu se léčba nedoporučuje.

Porucha funkce jater

Z hlavních klinických hodnocení byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek ULN. Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s

léčbou, a proto se podávání dabigatran-etexilátu u těchto pacientů nedoporučuje. Poruchy funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Interakce s induktory P-gp

Očekává se, že současné podávání dabigatran-etexilátu s induktory P-gp povede ke snížení plazmatické koncentrace dabigatranu, a proto je třeba se mu vyhnout (viz body 4.5 a 5.2).

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC) zahrnující dabigatran-etexilát nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

Pacienti s aktivním maligním nádorovým onemocněním (pediatrickí pacienti s VTE)

U pediatrických pacientů s aktivním maligním nádorovým onemocněním jsou k dispozici pouze omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

Pediatrická populace

U některých velmi specifických pediatrických pacientů, např. u pacientů s onemocněním tenkého střeva, u nichž může být postižena absorpce, je nutno zvážit užívání antikoagulantu podávaného parenterální cestou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce transportérů

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

Pokud není jinak specificky popsáno, je při současném podávání dabigatranu se silnými inhibitory P-gp nutné pacienta pečlivě klinicky sledovat (se zřetelem na známky krvácení nebo anémie). Při 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><i>Inhibitory P-gp</i></u>	
<i>Současné použití je 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.
Itrakonazol, cyklosporin	Z výsledků <i>in vitro</i> lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu.
Glekaprevir/pibren tasvir	Bylo zjištěno, že při souběžném podávání dabigatran-etexilátu s fixní kombinací dávek inhibitorů P-gp glekapreviru/pibrentasviru se zvýšila expozice dabigatranu a může se zvýšit riziko krvácení.
<i>Současné použití není doporučeno</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> bylo zjištěno, že takrolimus má podobnou míru inhibičního účinku na P-gp, jaká byla pozorována u itrakonazolu a cyklosporinu. Dabigatran-etexilát nebyl klinicky studován společně s takrolimem. Omezená klinická data s dalším substrátem P-gp (everolimus) však naznačují, že inhibice P-gp takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů P-gp.
<i>Opatrnost je nutná v případě současného použití (viz body 4.2 a 4.4)</i>	
Verapamil	Při současném podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s verapamilem podávaným perorálně byly hodnoty C_{max} a AUC dabigatranu zvýšeny, ale velikost této změny se liší v závislosti na načasování podání a lékové formě verapamilu (viz body 4.2 a 4.4). Největší zvýšení expozice dabigatranu bylo pozorováno s první dávkou verapamilu, lékové formy s okamžitým uvolňováním, podávaného jednu hodinu před podáním dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty C_{max} přibližně 2,8násobné a hodnoty AUC asi 2,5násobné). Účinek se postupně snižoval po podání lékové formy s prodlouženým uvolňováním (zvýšení hodnoty C_{max} zhruba 1,9násobné a hodnoty AUC přibližně 1,7násobné) nebo po podání opakovaných dávek verapamilu (zvýšení hodnoty C_{max} asi 1,6násobné a hodnoty AUC asi 1,5násobné). Nebyla pozorována významná interakce, pokud byl verapamil podáván 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty C_{max} asi 1,1násobné a hodnoty AUC asi 1,2násobné). Vysvětlením je úplná absorpce dabigatranu po 2 hodinách.
Amiodaron	Při současném podání dabigatran-etexilátu s jednorázovou dávkou 600 mg amiodaronu podaného perorálně se rozsah a rychlost absorpce amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA podstatně nezměnily. Hodnota AUC dabigatranu se zvýšila asi 1,6násobně, hodnota jeho C_{max} asi 1,5násobně. S ohledem na dlouhý poločas amiodaronu může potenciál pro interakci přetrvávat týdny po vysazení amiodaronu (viz body 4.2 a 4.4).

Chinidin	Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou druhou hodinu až do celkové dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně po tři za sebou následující dny, 3. den buď s chinidinem nebo bez něj. Při současném podávání s chinidinem se hodnota $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu zvýšila v průměru 1,53násobně a hodnota $C_{max,ss}$ dabigatranu průměrně 1,56násobně (viz body 4.2 a 4.4).
Klarithromycin	Pokud byl klarithromycin (500 mg dvakrát denně) podáván společně s dabigatran-etexilátem zdravým dobrovolníkům, bylo pozorováno zvýšení hodnoty AUC přibližně 1,19násobně a hodnoty C_{max} asi 1,15násobně.
Tikagrelor	<p>Pokud byla jedna dávka 75 mg dabigatran-etexilátu podána současně s nasycovací dávkou 180 mg tikagreloru, došlo ke zvýšení hodnoty AUC dabigatranu 1,73násobně a hodnoty 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.</p> <p>Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu) zvýšilo hodnotu $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,49násobně a hodnotu $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,65násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Pokud byla nasycovací dávka 180 mg tikagreloru podána 2 hodiny po podání dávky 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu), zvýšení hodnoty $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu bylo sníženo 1,27násobně a hodnoty $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,23násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Toto stupňované podávání se doporučuje pro zahájení podávání tikagreloru nasycovací dávkou.</p> <p>Současné podávání 90 mg tikagreloru dvakrát denně (udržovací dávka) se 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravené hodnoty $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,26násobně a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.</p>
Posakonazol	Posakonazol také inhibuje P-gp do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání dabigatran-etexilátu s posakonazolem je nutná opatrnost.
<u>Induktory P-gp</u>	
Současnému použití je třeba se vyhnout	
Např. rifampicin, třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin nebo fenytoin	<p>Očekává se, že současné podávání bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu.</p> <p>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 nebyl pozorován žádný</p>

	další nárůst biologické dostupnosti.
<i><u>Inhibitory proteázy, jako je ritonavir</u></i>	
<i>Současné použití není doporučeno</i>	
Např. ritonavir a jeho kombinace s jinými inhibitory proteázy	Mají vliv na P-gp (inhibiční nebo indukční). Nebyly hodnoceny, a proto se jejich současné podávání s dabigatran-etexilátem nedoporučuje.
<i><u>Substrát P-gp</u></i>	
Digoxin	Ve studii provedené u 24 zdravých jedinců byl dabigatran-etexilát podáván s digoxinem. Nebyly zjištěny žádné změny expozice digoxinu a žádné klinicky relevantní změny expozice dabigatranu.

Antikoagulancia a antiagregační léčivé přípravky

Nejsou žádné nebo jen omezené zkušenosti s následujícími léčivými přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení při jejich souběžném podávání s dabigatran-etexilátem: antikoagulancia, jako je nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH) a deriváty heparinu (fondaparinux, desirudin), trombolytika a antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulancia (viz bod 4.3) a antiagregační léčivé přípravky, jako jsou antagonisté receptoru GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfpyrazon (viz bod 4.4).

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

Tabulka 8: Interakce s antikoagulancii a antiagregačními léčivými přípravky

NSAID	Bylo prokázáno, že podávání NSAID ke krátkodobé analgezii není spojeno se zvýšeným rizikem krvácení při společném podávání s dabigatran-etexilátem. Při dlouhodobém podávání v klinickém hodnocení fáze III porovnávacím dabigatran s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní (RE-LY) zvýšily NSAID riziko krvácení přibližně o 50 % u dabigatran-etexilátu i warfarinu.
Klopidogrel	U zdravých mladých dobrovolníků mužského pohlaví nevedlo současné podávání dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k žádnému dalšímu prodloužení časů kapilárního krvácení v porovnání s monoterapií klopidogrelem. Vedle toho zůstaly hodnoty $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry účinku dabigatranu či inhibice agregace trombocytů jako ukazatel účinku klopidogrelu v podstatě beze změny při srovnání kombinované léčby s odpovídajícími monoterapiemi. Při nasycovací dávce 300 mg nebo 600 mg klopidogrelu se hodnoty $AUC_{,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily asi o 30-40 % (viz bod 4.4).

ASA	Současné podávání ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně může zvýšit riziko jakéhokoliv krvácení z 12 % na 18 %, respektive 24 %, při podávání 81 mg, respektive 325 mg ASA (viz bod 4.4).
Nízkomolekulární hepariny	Současné podávání nízkomolekulárních heparinů, jako je enoxaparin, s dabigatran-etexilátem nebylo specificky hodnoceno. Po převodu z 3 dny trvajících podávání enoxaparinu s.c. v dávce 40 mg jednou denně byla expozice dabigatranu 24 hodin po poslední dávce enoxaparinu lehce nižší než expozice po podávání dabigatran-etexilátu samotného (po jedné dávce 220 mg). Vyšší anti-FXa/FIIa aktivita byla pozorována po podání dabigatran-etexilátu s předlčením enoxaparinem v porovnání s léčbou dabigatran-etexilátem samotným. Má se za to, že jde o následek léčby enoxaparinem, a není to považováno za klinicky relevantní. Jiné testy koagulace ve vztahu k dabigatranu se předlčením 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 klinického hodnocení fáze III porovnávacího dabigatran s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní (RE-LY).
<i>Látky ovlivňující žaludeční pH</i>	
Pantoprazol	Při současném podávání dabigatran-etexilátu s pantoprazolem bylo pozorováno přibližně 30% snížení hodnoty AUC dabigatranu. Spolu s dabigatranem byly v klinických hodnoceních podávány vedle pantoprazolu i jiné inhibitory protonové pumpy (IPP) a nezdá se, že by současné podávání IPP snižovalo účinnost dabigatran-etexilátu.
Ranitidin	Současné podávání dabigatran-etexilátu s ranitidinem nemělo žádný klinicky relevantní účinek na rozsah absorpce dabigatranu.

Interakce spojené s dabigatran-etexilátem a metabolickým profilem dabigatranu

Dabigatran-etexilát ani dabigatran nejsou metabolizovány v systému cytochromu P450 a *in vitro* nemají žádný účinek na enzymy lidského cytochromu P450. Proto u dabigatranu nejsou předpokládány související lékové interakce.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku se během léčby přípravkem Fluxitra musí vyhnout otěhotnění.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Fluxitra těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Přípravek Fluxitra nesmí být podáván během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku dabigatranu na kojence během kojení. Kojení má být během léčby přípravkem Fluxitra přerušeno.

Fertilita

U člověka nejsou k dispozici žádné údaje.

Ve studiích na zvířatech byl pozorován účinek na samičí fertilitu ve formě snížení počtu implantací a zvýšení předimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (což představuje 5násobně vyšší plazmatickou expoziční hladinu ve srovnání s pacientkami). Žádné jiné účinky na samičí fertilitu nebyly pozorovány. Nedošlo k žádnému ovlivnění samčí fertility. Při dávkách toxických pro matky (což představuje 5- až 10násobně vyšší plazmatickou expoziční hladinu ve srovnání s pacientkami) bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení fetální tělesné hmotnosti a snížení embryofetální životaschopnosti spolu se zvýšením variací plodů. V prenatalní a postnatalní studii bylo pozorováno zvýšení fetální mortality při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické expoziční hladině 4násobně vyšší než hladiny pozorované u pacientek).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

V klinických hodnoceních prevence VTE s aktivní kontrolou bylo léčeno 6 684 pacientů dabigatran-etexilátem v denní dávce 150 mg nebo 220 mg.

Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou je krvácení, které nastalo přibližně u 14 % pacientů; frekvence závažného krvácení (včetně krvácení z rány) je menší než 2 %.

Může se vyskytnout významné nebo závažné krvácení, ačkoli v klinických hodnoceních bylo hlášeno pouze vzácně. Bez ohledu na jeho lokalizaci může toto krvácení vést k poškození zdraví, ohrožení na životě nebo dokonce k úmrtí.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 10 uvádí nežádoucí účinky rozdělené podle názvů tříd orgánových systémů (TOS) a frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: 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 určit).

Tabulka 10: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů/Preferovaný termín	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	
Hemoglobin snížený	Časté
Anémie	Méně časté
Hematokrit snížený	Méně časté
Trombocytopenie	Vzácné
Neutropenie	Není známo
Agranulocytóza	Není známo
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	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 poruchy	
Epistaxe	Méně časté
Hemoptýza	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	
Gastrointestinální krvácení	Méně časté
Rektální krvácení	Méně časté
Hemoroidální krvácení	Méně časté
Průjem	Méně časté
Nauzea	Méně časté
Zvracení	Méně časté
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Vzácné
Gastroezofagitida	Vzácné
Refluxní choroba jícnu	Vzácné
Bolest břicha	Vzácné
Dyspepsie	Vzácné
Dysfagie	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
Abnormální jaterní funkce/abnormální funkční jaterní testy	Časté
Alaninaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Aspartátaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Jaterní enzymy zvýšené	Méně časté
Hyperbilirubinemie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Krvácení kůže	Méně časté
Alopecie	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	

Hemartros	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě injekce	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
Výtok 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

V důsledku farmakologického mechanismu účinku může použití dabigatran-etexilátu souviset se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu. Znamky, příznaky a závažnost (včetně fatálního výsledku) se budou měnit v závislosti na lokalizaci a stupni nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie. V klinických studiích bylo častěji pozorováno slizniční krvácení (např. gastrointestinální, genitourinární) během dlouhodobé léčby dabigatran-etexilátem v porovnání s léčbou pomocí VKA. Kromě odpovídajícího klinického dohledu je proto laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu přínosné pro detekci okultního krvácení. Riziko krvácení se může zvýšit

u určitých skupin pacientů, např. u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a/nebo při současné léčbě ovlivňující hemostázu či silnými inhibitory P-gp (viz bod 4.4, Riziko krvácení). Hemoragické komplikace se mohou projevit jako slabost, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok.

U dabigatran-etexilátu byly hlášeny známé krvácivé komplikace, jako je kompartmentový syndrom a akutní renální selhání v důsledku hypoperfuze a antikoagulancii indukovaná nefropatie u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Proto má být zvážena možnost krvácení při vyšetření stavu u jakéhokoli pacienta podstupujícího antikoagulaci. V případě nekontrolovaného krvácení je k dispozici specifická látka idarucizumab, která zvrátí antikoagulační účinek dabigatranu (viz bod 4.9).

Tabulka 11 ukazuje počet pacientů (%) s nežádoucím účinkem krvácení během léčebného období v indikaci primární prevence VTE po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu ve dvou pivotních klinických hodnoceních, uvedený podle podané dávky.

Tabulka 11: Počet pacientů (%) s nežádoucím účinkem krvácení

	Dabigatran-etexilát 150 mg n (%)	Dabigatran-etexilát 220 mg n (%)	Enoxaparin n (%)
Léčených	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Závažné 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 po schválení dabigatran-etexilátu k použití hlášeny velmi vzácně. Protože jsou nežádoucí účinky ze sledování po uvedení přípravku na trh hlášeny z populace o neurčité velikosti, není možné stanovit spolehlivě jejich frekvenci. Četnost hlášení se odhaduje na 7 příhod na 1 milion paciento-roků u agranulocytózy a na 5 příhod na 1 milion paciento-roků u neutropenie.

Pediatrická populace

Bezpečnost dabigatran-etexilátu při léčbě VTE a v prevenci recidivujících VTE u pediatrických pacientů byla zkoumána ve dvou klinických hodnoceních 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.

Celkově se předpokládá, že bezpečnostní profil u dětí je stejný jako u dospělých.

Nežádoucí účinky se vyskytly celkem u 26 % pediatrických pacientů, jimž byl dabigatran-etexilát podáván při léčbě VTE a v prevenci recidivující VTE.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 12 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné u pediatrických pacientů ve studiích při léčbě VTE a v prevenci recidivující VTE. Nežádoucí účinky jsou rozdělené podle názvů tříd orgánových systémů (TOS) a frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: 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 určit).

Tabulka 12: Nežádoucí účinky

	Frekvence
Třídy orgánových systémů/Preferovaný termín	léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Hemoglobin snížený	Méně časté
Trombocytopenie	Časté
Hematokrit snížený	Méně časté
Neutropenie	Méně časté
Agranulocytóza	Není známo
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	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 poruchy	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Gastrointestinální krvácení	Méně časté
Bolest břicha	Méně časté
Průjem	Časté
Dyspepsie	Časté
Nauzea	Časté
Rektální krvácení	Méně časté
Hemoroidální krvácení	Není známo
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Není známo
Gastroezofagitida	Méně časté
Refluxní choroba jícnu	Časté
Zvracení	Časté
Dysfagie	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	
Abnormální jaterní funkce/abnormální funkční jaterní testy	Není známo
Alaninaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Aspartátaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Jaterní enzymy zvýšené	Časté
Hyperbilirubinemie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Krvácení kůže	Méně časté
Alopecie	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Hemartros	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě injekce	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 klinických hodnoceních fáze III mělo v indikaci léčby VTE a v prevenci recidivující VTE u pediatrických pacientů celkem 7 pacientů (2,1 %) závažnou krvácivou příhodu, 5 pacientů (1,5 %) klinicky významnou nezávažnou krvácivou příhodu a 75 pacientů (22,9 %) méně závažnou krvácivou příhodu. Frekvence krvácení byla celkově vyšší v nejstarší věkové skupině (12 až < 18 let: 28,6 %) než v mladších věkových skupinách (od narození do < 2 roků: 23,3 %; 2 až < 12 let: 16,2 %).

Významné nebo závažné krvácení, bez ohledu na jeho lokalizaci, může vést k poškození zdraví, ohrožení na životě nebo dokonce k úmrtí.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

V případě podezření na předávkování mohou koagulační testy pomoci při určení rizika krvácení (viz body 4.4 a 5.1). Kalibrovaný kvantitativní dTT test nebo opakovaná měření dTT umožní předpovědět dobu, kdy budou dosaženy určité hladiny dabigatranu (viz bod 5.1), také v případě, kdy byla zahájena dodatečná opatření, například dialýza.

Nadměrná antikoagulace si může vyžádat přerušení léčby dabigatran-etexilátem. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza. Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích (viz bod 5.2).

Léčba krvácivých komplikací

V případě krvácivých komplikací musí být léčba dabigatran-etexilátem přerušena a vyšetřen zdroj krvácení. V závislosti na klinické situaci a podle úvahy ošetřujícího lékaře má být zajištěna vhodná podpurná léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada krevního objemu.

Pro situace, které vyžadují rychlou reverzi antikoagulačního účinku dabigatranu, je pro dospělé pacienty dostupný specifický reverzní přípravek (idarucizumabum), který antagonizuje farmakodynamický účinek dabigatranu. Účinnost a bezpečnost idarucizumabu nebyly u pediatrických pacientů stanoveny (viz bod 4.4).

Je možné zvážit podání koncentrátů koagulačních faktorů (aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Existuje jistý experimentální důkaz, že tyto léčivé přípravky mohou zvrátit antikoagulační účinek dabigatranu, ale údaje o jejich použitelnosti v klinické praxi a také

o možném riziku rebound tromboembolie jsou velmi omezené. Koagulační testy mohou být po podání navrhovaných koncentrátů koagulačních faktorů nespolehlivé. Opatrnosti je třeba při interpretaci výsledků těchto vyšetření. Zvážit je třeba také podání koncentrátů trombocytů v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregační léčivé přípravky. Veškerá symptomatická léčba má být podána dle zvážení lékaře.

V závislosti na místní dostupnosti je třeba v případě závažného krvácení zvážit konzultaci s hematologem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Dabigatran-etexilát je proléčivo o malé molekule, které nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle vstřebává a je v plazmě a v játrech konvertován na dabigatran cestou hydrolýzy katalyzované esterázou. Dabigatran je silným, kompetitivním, reverzibilním a přímým inhibitorem trombinu a je hlavní účinnou složkou v plazmě.

Protože trombin (serinová proteáza) umožňuje v koagulační kaskádě přeměnu fibrinogenu na fibrin, jeho inhibice brání vzniku trombu. Dabigatran inhibuje volný trombin, trombin navázaný na fibrin a trombinem navozenou agregaci trombocytů.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích *in vivo* a *ex vivo* u zvířat byla prokázána antitrombotická účinnost a antikoagulační aktivita 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 TT test (dTT test) poskytuje odhad koncentrace dabigatranu v plazmě, který lze porovnávat s očekávanými plazmatickými koncentracemi dabigatranu. Když je výsledek plazmatické koncentrace dabigatranu v kalibrovaném dTT testu na hranici kvantifikace nebo pod ní, je třeba zvážit provedení dalšího koagulačního testu, jako je TT, ECT nebo aPTT.

ECT umožňuje přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.

Test aPTT je široce dostupný a poskytuje přibližný údaj o intenzitě antikoagulace dosažené dabigatranem. Test aPTT má však omezenou senzitivitu a není vhodný pro přesnou kvantifikaci antikoagulačního účinku, zejména při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. I když je nutné interpretovat vysoké hodnoty v testu aPTT s opatrností, svědčí vysoká hodnota aPTT o tom, že je pacient antikoagulován.

Obecně lze předpokládat, že tato měření antikoagulační aktivity mohou odrážet hodnotu hladiny dabigatranu a poskytovat vodítko pro hodnocení rizika krvácení, tj. překročení 90. percentilu minimální koncentrace (trough) dabigatranu nebo koagulačního testu, jako je aPTT, stanoveného v okamžiku minimální koncentrace (prahové hodnoty aPTT viz bod 4.4, tabulka 4), je považováno za situaci spojenou se zvýšeným rizikem krvácení.

Primární prevence VTE při ortopedických operacích

Geometrický průměr hodnot vrcholových plazmatických koncentrací dabigatranu v rovnovážném stavu (po 3. dnu), měřených přibližně 2 hodiny po podání dávky 220 mg dabigatran-etexilátu, byl 70,8 ng/ml, s rozpětím 35,2-162 ng/ml (v rozsahu 25.-75. percentilu). Geometrický průměr minimálních koncentrací dabigatranu měřených na konci dávkovacího intervalu (tedy 24 hodin po podání dávky 220 mg dabigatranu) byl v průměru 22,0 ng/ml, s rozpětím 13,0-35,7 ng/ml (v rozsahu 25.-75. percentilu).

Ve studii určené k provedení výlučně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin

(clearance kreatininu CrCL 30-50 ml/min) léčených dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg jednou denně byl geometrický průměr minimální koncentrace dabigatranu měřené na konci dávkovacího intervalu průměrně 47,5 ng/ml, s rozpětím 29,6-72,2 ng/ml (v rozsahu 25.-75. percentilu).

U pacientů léčených dávkou 220 mg dabigatran-etexilátu jednou denně v rámci prevence VTE po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu byl 67 ng/ml při měření v okamžiku minimální koncentrace (20-28 hodin po podání předchozí dávky) (viz body 4.4 a 4.9).
- 90. percentil aPTT v okamžiku minimální koncentrace (20-28 hodin po podání předchozí dávky) byl 51 sekund, což představuje 1,3násobek horní hranice normálního rozmezí.

ECT nebyl měřen u pacientů léčených dávkou 220 mg dabigatran-etexilátu jednou denně v rámci prevence VTE po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Etnický původ

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní etnické rozdíly mezi bělošskými, afroamerickými, hispánskými, japonskými nebo čínskými pacienty.

Klinická hodnocení prevence VTE po operacích s náhradou velkých kloubů

Ve dvou rozsáhlých, dvojitě zaslepených, randomizovaných hodnoceních k potvrzení dávky s paralelním uspořádáním skupin dostávali pacienti podstupující elektivní velké ortopedické operace (v jednom hodnocení šlo o náhradu kolenního kloubu, ve druhém o náhradu kloubu kyčelního) dabigatran-etexilát v dávce 75 mg nebo 110 mg během 1-4 hodin po operaci, poté v dávce 150 mg nebo 220 mg jednou denně při zabezpečené hemostáze, nebo enoxaparin 40 mg den před operací a poté denně.

V hodnocení RE-MODEL (s náhradou kolenního kloubu) trvala léčba 6-10 dní, v hodnocení RE-NOVATE (s náhradou kyčelního kloubu) 28-35 dní. Celkový počet léčených pacientů byl 2 076 (koleno), respektive 3 494 (kyčel).

Primárním cílovým parametrem v obou studiích byla kombinace celkového počtu VTE (včetně plicní embolie (PE), proximální a distální trombozy hlubokých žil (DVT), symptomatické či asymptomatické, zjištěné rutinní venografií) a mortality z jakékoliv příčiny. Sekundárním cílovým parametrem, který je považován za klinicky relevantnější, byla kombinace závažných žilních tromboembolií (včetně plicní embolie a proximální hluboké žilní trombozy, symptomatické či asymptomatické, zjištěné rutinní venografií) a mortality spojené s žilní tromboembolií.

Výsledky obou studií ukázaly, že antitrombotický účinek dabigatran-etexilátu v dávce 220 mg a 150 mg byl statisticky non-inferiorní ve srovnání s účinkem enoxaparinu, pokud jde o celkový počet žilních tromboembolií a mortalitu z jakékoliv příčiny. Bodový odhad výskytu závažných žilních tromboembolií a mortality spojené s žilní tromboembolií byl u dávky 150 mg mírně horší než

u enoxaparinu (tabulka 13). Lepší výsledky byly pozorovány u dávky 220 mg, u které byl bodový odhad výskytu závažných žilních tromboembolií mírně lepší než u enoxaparinu (tabulka 13).

Klinické studie byly provedeny u populace pacientů s průměrným věkem > 65 let.

V klinických studiích fáze 3 nebyly žádné rozdíly mezi muži a ženami, pokud jde o údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti.

Ve studované populaci pacientů RE-MODEL a RE-NOVATE (5 539 léčených pacientů) 51 % současně trpělo hypertenzí, 9 % mělo současně diabetes, 9 % mělo současně onemocnění

koronárních tepen a 20 % mělo v anamnéze žilní nedostatečnost. Nebylo pozorováno, že by tato onemocnění ovlivňovala účinek dabigatranu na prevenci žilních tromboembolií nebo frekvenci krvácení.

Údaje týkající se cílového parametru závažných žilních tromboembolií a mortality spojené s žilními tromboemboliemi byly homogenní, pokud jde o primární cílový parametr účinnosti, a jsou uvedeny v tabulce 13.

Údaje týkající se cílového parametru celkového počtu žilních tromboembolií a mortality z jakékoliv příčiny jsou uvedeny v tabulce 14.

Údaje týkající se posuzovaných cílových parametrů závažného krvácení jsou uvedeny níže v tabulce 15.

Tabulka 13: Analýza závažných VTE a mortality spojené 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
Incidence (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Poměr rizika oproti enoxaparinu	0,78	1,09	
95% interval spolehlivosti	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (koleno)			
n	506	527	511
Incidence (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Poměr rizika oproti enoxaparinu	0,73	1,08	
95% interval spolehlivosti	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabulka 14: Analýza celkového počtu VTE a mortality z jakékoliv příčiny 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	880	874	897
Incidence (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Poměr rizika oproti enoxaparinu	0,9	1,28	
95% interval spolehlivosti	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (koleno)			
n	503	526	512
Incidence (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)

Poměr rizika oproti enoxaparinu	0,97	1,07	
95% in terval spolehlivosti	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabulka 15: Závažné krvácivé příhody podle druhu léčby pro každou ze studií RE-MODEL a RE-NOVATE

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

Klinická hodnocení prevence tromboembolické nemoci u pacientů s umělou náhradou srdeční chlopně

Studie fáze II hodnotila dabigatran-etexilát a warfarin celkem u 252 pacientů po operační mechanické náhradě srdeční chlopně v časné pooperační době (tj. podávání bylo zahájeno během hospitalizace po operaci) a u pacientů, kteří dostali mechanickou náhradu srdeční chlopně před více než třemi měsíci. U dabigatran-etexilátu bylo pozorováno více tromboembolických příhod (především cévní mozkové příhody a symptomatické/asymptomatické trombózy umělé chlopně) a více krvácivých příhod než u warfarinu. U pacientů v časné pooperační fázi se závažné krvácení projevilo zejména ve formě hemoragických perikardiálních výpotků, hlavně u pacientů, u kterých bylo podávání dabigatran-etexilátu zahájeno časně (tj. v den 3) po operační náhradě srdeční chlopně (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Klinická hodnocení prevence VTE po operacích s náhradou velkých kloubů

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím dabigatran-etexilát u všech podskupin pediatrické populace v prevenci tromboembolických příhod pro indikaci primární prevence VTE u pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů

Studie DIVERSITY byla provedena k průkazu účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu v porovnání se standardní péčí (SOC) v léčbě VTE u pediatrických pacientů od narození do < 18 let věku. Studie byla navržena jako otevřená randomizovaná studie noninferiority s paralelními skupinami. Zařazení pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 buď k dabigatran-etexilátu (dávky byly upraveny podle věku a tělesné hmotnosti) v lékové formě vhodné pro příslušnou věkovou kategorii (tobolky, potahované granule nebo perorální roztok), nebo k SOC obsahující

nízkomolekulární hepariny (LMWH), antagonisty vitamínu K (VKA) nebo fondaparinux (1 pacient ve věku 12 let).

Primární cílový parametr byl složený cílový parametr počtu pacientů s úplným rozpuštěním trombu, nepřítomností recidivující VTE a nulové mortality související s VTE. Kritéria pro vyloučení zahrnovala aktivní meningitidu, encefalitidu a intrakraniální absces.

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

Z 267 randomizovaných pacientů splňovalo 81 pacientů (45,8 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a 38 pacientů (42,2 %) ve skupině se SOC kritéria složeného cílového parametru (úplné rozpuštění trombu, nepřítomnost recidivující VTE a nulová mortality související s VTE). Příslušný rozdíl ve výskytu prokázal noninferioritu dabigatran-etexilátu proti SOC. Konzistentní výsledky byly rovněž celkově zjištěny napříč podskupinami: v podskupinách podle věku, pohlaví, regionu a přítomnosti určitých rizikových faktorů nebyly žádné významné rozdíly v léčebném účinku. Ve 3 různých věkových skupinách byly podíly pacientů, kteří splňovali primární cílový parametr účinnosti, ve skupině s dabigatran-etexilátem a ve skupině se SOC 13/22 (59,1 %) resp. 7/13 (53,8 %) u pacientů od narození do < 2 let, 21/43 (48,8 %) resp. 12/21 (57,1 %) u pacientů ve věku od 2 do < 12 let a 47/112 (42,0 %) resp. 19/56 (33,9 %) u pacientů ve věku od 12 do < 18 let.

Klasifikovaná závažná krvácení byla hlášena u 4 pacientů (2,3 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 2 pacientů (2,2 %) ve skupině se SOC. V době do první příhody závažného krvácení nebyl statisticky významný rozdíl. Třicet osm pacientů (21,6 %) v rameni s dabigatran-etexilátem a

22 pacientů (24,4 %) v rameni se SOC mělo nějaké klasifikované krvácivé příhody, většina z nich byla klasifikována jako méně závažné. Složený cílový parametr klasifikovaných závažných krvácivých příhod (MBE) nebo klinicky významných nezávažných (CRNM) krvácení (během léčby) byl hlášen u 6 pacientů (3,4 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 3 pacientů (3,3 %) ve skupině se SOC.

Byla provedena prospektivní otevřená kohortová multicentrická studie fáze III s jedním ramenem hodnotící bezpečnost (1160.108) dabigatran-etexilátu v prevenci recidivující VTE u pediatrických pacientů ve věku od narození do < 18 let. Do studie mohli být zařazeni pacienti, kteří potřebovali další antikoagulační léčbu vzhledem přítomnosti klinických rizikových faktorů po dokončení počáteční léčby pro potvrzenou VTE (po dobu alespoň 3 měsíců) nebo po dokončení studie DIVERSITY.

Pacienti ve studii dostávali dávky dabigatran-etexilátu upravené podle věku a tělesné hmotnosti v lékové formě vhodné pro příslušný věk (tobolky, potahované granule nebo perorální roztok) až do vymizení klinických rizikových faktorů, nebo maximálně po dobu 12 měsíců. Primární cílové parametry studie zahrnovaly recidivu VTE, závažné i méně závažné krvácivé příhody a mortalitu (celkovou a související s trombotickými nebo tromboembolickými příhodami) v 6 a ve 12 měsících. Výsledky příhod byly posuzovány nezávislou zaslepenou hodnotící komisí. Celkem bylo do studie zařazeno 214 pacientů; mezi nimi 162 pacientů ve věkové skupině 1 (od 12 do < 18 let věku), 43 pacientů ve věkové skupině 2 (od 2 do < 12 let věku) a 9 pacientů ve věkové skupině 3 (od narození do < 2 let věku). Během léčebného období byla u 3 pacientů (1,4 %) v prvních 12 měsících po zahájení léčby potvrzena recidiva VTE. Potvrzené krvácivé příhody během léčebného období byly v prvních 12 měsících hlášeny u 48 pacientů (22,5 %). Většina krvácivých příhod byla méně závažných. U 3 pacientů (1,4 %) se v prvních 12 měsících vyskytla závažná krvácivá příhoda potvrzená při posouzení. U 3 pacientů (1,4 %) bylo v prvních 12 měsících hlášeno CRNM krvácení potvrzené při posouzení. Během léčby nedošlo k žádnému úmrtí. Během léčebného období se u 3 pacientů (1,4 %) rozvinul v prvních 12 měsících posttrombotický syndrom (PTS) nebo došlo ke zhoršení PTS.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je dabigatran-etexilát rychle a úplně konvertován na dabigatran, který je účinnou formou v plazmě. Hydrolytické štěpení proléčiva dabigatran-etexilátu na aktivní dabigatran, které je katalyzováno esterázou, představuje hlavní metabolickou reakci. 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 dosažením C_{max} do 0,5 až 2,0 hodin po podání.

Absorpce

Studie hodnotící pooperační vstřebávání dabigatran-etexilátu 1-3 hodiny po chirurgickém výkonu prokázala jeho relativně pomalou absorpci v porovnání se zdravými dobrovolníky. Objevil se plynulý profil plazmatických koncentrací v čase s absencí výrazných vrcholových plazmatických koncentrací. Vrcholových plazmatických koncentrací je v pooperačním období dosaženo za 6 hodin po podání díky přispívajícím faktorům, jako je anestezie, paréza GI traktu a vliv chirurgického výkonu, a to nezávisle na perorální formě léčivého přípravku. V další studii bylo prokázáno, že zpomalení a opoždění absorpce se obvykle objevuje pouze v den operace. V následujících dnech je absorpce dabigatranu rychlá s dosažením vrcholových plazmatických koncentrací za 2 hodiny po podání léčivého přípravku.

Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost dabigatran-etexilátu, ale zpožďuje čas dosažení maximální plazmatické koncentrace o 2 hodiny.

Hodnoty 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 rovnovážném stavu ve srovnání s referenční tobolkou, pokud jsou pelety přijímány bez HPMC (hydroxypropylmethylcelulosa) obalu tobolky. Proto má být v klinické praxi vždy zachována celistvost HPMC tobolky, aby se zabránilo nežádoucímu zvýšení biologické dostupnosti dabigatran-etexilátu (viz bod 4.2).

Distribuce

U člověka byla zjištěna nízká vazba dabigatranu na plazmatické bílkoviny (34-35 %), nezávislá na koncentraci. Distribuční objem dabigatranu 60-70 l převyšuje objem celkové tělesné vody, což svědčí o středně významné tkáňové distribuci dabigatranu.

Biotransformace

Metabolismus a vylučování dabigatranu bylo hodnoceno po podání jedné intravenózní dávky radioaktivně značeného dabigatranu u zdravých jedinců mužského pohlaví. Po podání intravenózní dávky byla radioaktivita spojená s dabigatranem vylučována zejména do moči (85 %). Stolicí se vyloučilo 6 % podané dávky. Celkové množství zpětně zachycené radioaktivity kolísalo mezi 88-94 % podané dávky za 168 hodin po jejím podání.

Dabigatran podléhá konjugaci, přičemž vznikají farmakologicky aktivní acylglukuronidy. Existují čtyři polohové izomery, 1-O-, 2-O-, 3-O- a 4-O-acylglukuronid, a na každý z nich připadá méně než 10 % z celkového množství dabigatranu v plazmě. Stopy dalších metabolitů byly zjištěny jen vysoce citlivými analytickými metodami. Dabigatran je vylučován zejména v nezměněné formě močí rychlostí přibližně 100 ml/min, což odpovídá rychlosti glomerulární filtrace.

Eliminace

Plazmatické koncentrace dabigatranu vykázaly biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 11 hodin u zdravých jedinců vyššího věku. Po opakovaném podání dávek byl pozorován terminální poločas okolo 12-14 hodin. Poločas nebyl závislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, což ukazuje tabulka 16.

Zvláštní populace

Insuficience ledvin

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

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

Tabulka 16: Poločas celkového dabigatranu u zdravých jedinců a jedinců s poruchou funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace (CrCL) [ml/min]	g průměr (gCV%; rozpětí) 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 nejvyšší hodnota) hodnocena v prospektivní, otevřené, randomizované farmakokinetické studii u pacientů s NVFS 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 geometrické průměrné minimální koncentraci 155 ng/ml (gCV 76,9 %), naměřené ihned před podáním další dávky, a geometrické průměrné maximální koncentraci 202 ng/ml (gCV 70,6 %), naměřené dvě hodiny po podání poslední dávky.

Clearance dabigatranu při hemodialýze byla hodnocena u 7 dospělých pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění (ESRD) bez fibrilace síní. Dialýza byla prováděna při rychlosti průtoku dialyzačního roztoku 700 ml/min po dobu čtyř hodin a při krevním průtoku buď 200 ml/min nebo 350-390 ml/min. To vedlo k odstranění 50 % až 60 % koncentrace dabigatranu. Množství látky odstraněné dialýzou je úměrné rychlosti krevního průtoku až k hodnotě rychlosti krevního průtoku 300 ml/min. Antikoagulační aktivita dabigatranu klesla s klesajícími plazmatickými koncentracemi a FK/FD (farmakokineticko-farmakodynamický) vztah nebyl procedurou ovlivněn.

Starší pacienti

Studie farmakokinetiky fáze I provedené specificky u jedinců ve vyšším věku prokázaly zvýšení hodnot AUC o 40 až 60 % a zvýšení hodnot C_{max} o více než 25 % ve srovnání s mladými jedinci. Vliv věku na expozici dabigatranu byl potvrzen ve studii RE-LY asi o 31 % vyššími minimálními koncentracemi u jedinců ve věku 75 let a starších a asi o 22 % nižšími minimálními hladinami u jedinců mladších než 65 let ve srovnání s jedinci ve věku mezi 65 a 75 lety (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Nebyla zjištěna žádná změna v expozici dabigatranu u 12 dospělých jedinců se středně těžkou insuficiencí jater (Child-Pugh B) ve srovnání s 12 kontrolními jedinci (viz body 4.2 a 4.4).

Tělesná hmotnost

Minimální koncentrace dabigatranu byly asi o 20 % nižší u dospělých pacientů s tělesnou hmotností

> 100 kg ve srovnání s pacienty o hmotnosti 50-100 kg. Většina jedinců (80,8 %) spadala do hmotnostní kategorie ≥ 50 kg až < 100 kg a v této skupině nebyly zjištěny zjevné rozdíly (viz body 4.2 a 4.4). Pro dospělé pacienty s hmotností < 50 kg jsou k dispozici omezené klinické údaje.

Pohlaví

Expozice léčivé látky byla ve studiích primární prevence žilní tromboembolie asi o 40 % až 50 % vyšší u žen a nedoporučuje se žádná úprava dávky.

Etnický původ

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní etnické rozdíly mezi bělošskými, afroamerickými, hispánskými, japonskými nebo čínskými pacienty, pokud jde o farmakokinetiku a farmakodynamiku dabigatranu.

Pediatrická populace

Perorální podávání dabigatran-etexilátu podle protokolů definovaného dávkovacího algoritmu vedlo k expozici v rozsahu pozorovaném u dospělých s DVT/PE. Na základě sdružené analýzy farmakokinetických údajů ve studiích DIVERSITY a 1160.108 byly pozorované geometrické průměry minimálních expozic 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml a 99,1 ng/ml u pediatrických pacientů s VTE ve věku 0 až < 2 roky, od 2 do < 12 let a od 12 do < 18 let.

Farmakokinetické interakce

Studie interakcí *in vitro* neprokázaly žádnou inhibici nebo indukci hlavních izoenzymů cytochromu P450. To bylo potvrzeno *in vivo* studiemi u zdravých dobrovolníků, u kterých nebyly

zjištěny 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 získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

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

Účinek na fertilitu samic byl pozorován ve formě poklesu počtu implantací a zvýšení předimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (5násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek). Při dávkách, které byly pro matky toxické (5násobek až 10násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení tělesné hmotnosti plodů a snížení jejich životaschopnosti spolu se zvýšením variací plodů. V prenatální a postnatální studii bylo pozorováno zvýšení mortality plodu při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické expoziční hladině 4násobně vyšší než hladina pozorovaná u pacientek).

Ve studii juvenilní toxicity provedené na potkanech Han Wistar byla mortalita spojena s krvácivými příhodami při podobných expozicích, při jakých bylo krvácení pozorováno u dospělých zvířat.

U dospělých i u dospívajících potkanů se předpokládá, že mortalita souvisí s nadměrnou farmakologickou aktivitou dabigatranu spolu s uplatněním mechanických sil při podávání a při

manipulaci. Údaje ze studie juvenilní toxicity neukazují na zvýšenou citlivost na toxické působení, ani na jakoukoli toxicitu specifickou pro dospívající zvířata.

V celoživotních studiích toxicity na potkanech a myších nebyl nalezen žádný důkaz pro onkogenní potenciál dabigatranu až do maximálních dávek 200 mg/kg.

Dabigatran, účinná složka dabigatran-etexilát-mesilátu, přetrvává v životním prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Kyselina vinná

Arabská klovatina

Hypromelosa 2910

Dimetikon 350

Mastek

Hyprolosa

Tobolka

Karagenan

Chlorid draselný

Oxid titaničitý E171

Hypromelosa 2910

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Perforované Al/OPA-Al-PVC jednodávkové blistry s 10 x 1 tvrdou tobolkou. Krabička obsahuje 10, 30 nebo 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při vyjímání tobolek přípravku Fluxitra z blistru mají být dodržovány následující pokyny:

- Jednodávkový blistr má být oddělen z celého blistru podél perforační linie.
- Fólie na zadní straně blistru má být odloupnuta a tobolka vyjmuta.
- Tvrdé tobolky se nemají protlačovat přes fólii blistru.
- Fólie blistru se nemá odstraňovat dříve, než je nutné tvrdou tobolku užít.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novatin Limited
230, Second Floor
Eucharistic Congress Road
Mosta, MST 9039
Malta

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

16/437/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 2. 2024