Sp.zn. sukls142321/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Telexer 110 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 110 mg dabigatran-etexilátu (ve formě mesilátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tobolky s modrým víčkem a modrým tělem, velikosti 1 (délka přibližně 19,4 mm), plněné nažloutlými peletami. Víčko tobolky je potištěné symbolem firmy Gedeon Richter, tělo nápisem „110“.

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.

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

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

Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů od okamžiku, kdy je dítě schopno polykat měkkou stravu, 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 Telexer mohou užívat dospělí a pediatričtí pacienti od 8 let věku, kteří jsou schopni spolknout tobolky vcelku. Na trhu jsou dostupné jiné lékové formy dabigatran-etexilátu (např. potahované granule), které lze použít u dětí mladších 12 let, jakmile jsou schopny polykat měkkou stravu. Dávka 75 mg přípravku Telexer není k dispozici, proto se mají u dospělých, u nichž se doporučuje snížení dávky, použít jiné léčivé přípravky obsahující dabigatran etexilát v síle 75 mg dostupné na trhu.

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 délka léčby v primární prevenci VTE při ortopedických operacích jsou uvedeny v tabulce 1.

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

<table>
<tr><th></th><th>Zahájení léčby v den operace 1-4 hodiny po dokončené operaci</th><th>Udržovací dávka od prvního dne po operaci</th><th>Délka léčby udržovací dávkou</th></tr>
<tr><td>Pacienti po elektivní náhradě kolenního kloubu</td><td rowspan="2">Jedna tobolka dabigatran-etexilátu o síle 110 mg</td><td rowspan="2">220 mg dabigatran-etexilátu užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek o síle 110 mg</td><td>10 dní</td></tr>
<tr><td>Pacienti po elektivní náhradě kyčelního kloubu</td><td>28-35 dní</td></tr>
<tr><td>Doporučeno snížení dávky</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) 30-50 ml/min)</td><td rowspan="3">Jedna tobolka dabigatran-etexilátu o síle 75 mg**</td><td rowspan="3">150 mg dabigatran-etexilátu užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek o síle 75 mg**</td><td rowspan="3">10 dní (náhrada kolenního kloubu) nebo 28-35 dní (náhrada kyčelního kloubu)</td></tr>
<tr><td>Pacienti, kteří současně užívají verapamil*, amiodaron, chinidin</td></tr>
<tr><td>Pacienti ve věku 75 let nebo starší</td></tr>
</table>

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

**Dávka 75 mg přípravku Telexer není dostupná, proto není přípravek vhodný pro výše uvedené skupiny pacientů. U těchto pacientů je třeba použít jiný přípravek obsahující 75 mg dabigatran-etexilátu.

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 Cockcrofta a 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.

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

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

Tabulka 2: Doporučení pro dávkování u SPAF, DVT a PE

	Doporučení pro dávkování
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)	300 mg dabigatran-etexilátu užívaných ve formě jedné tobolky o síle 150 mg dvakrát denně
Léčba DVT a PE a prevence rekurence DVT a PE u dospělých (DVT/PE)	300 mg dabigatran-etexilátu užívaných ve formě jedné tobolky o síle 150 mg dvakrát denně po léčbě parenterálním antikoagulačním přípravkem, která trvala nejméně 5 dní
Doporučeno snížení dávky	
Pacienti ve věku ≥ 80 let	Denní dávka dabigatran-etexilátu 220 mg ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně
Pacienti, kteří dostávají současně verapamil	
Snížení dávky je třeba zvážit	
Pacienti ve věku 75-80 let	Má být zvolena denní dávka dabigatran-etexilátu 300 mg nebo 220 mg na základě individuálního posouzení rizika tromboembolie 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 užívání dabigatran-etexilátu 220 mg ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně založeno na farmakokinetických a farmakodynamických analýzách a nebylo zkoumáno v tomto klinickém nastavení. Viz dále níže a body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2.

Pacienti mají být poučeni, aby se v případě nesnášenlivosti dabigatran-etexilátu okamžitě poradili se svým ošetřujícím lékařem, aby mohli být převedeni na přijatelnou alternativní léčbu k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie spojené s fibrilací síní nebo k léčbě a prevenci rekurence DVT/PE.

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).

Další požadavky u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů ve věku nad 75 let:

- Během léčby dabigatran-etexilátem má být funkce ledvin posouzena nejméně jednou ročně nebo častěji podle potřeby, pokud je pacient v takovém klinickém stavu, u kterého je podezření, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolemie, dehydratace
  a souběžná léčba určitými léčivými přípravky).

Ke zhodnocení funkce ledvin (CrCl v ml/min) má být používána metoda dle Cockcrofta a Gaulta.

Délka použití

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

Tabulka 3: Délka použití u SPAF a DVT/PE

Indikace	**Délka použití**
SPAF	Léčba má být dlouhodobá.
DVT/PE	Délku léčby je nutno stanovit individuálně po pečlivém posouzení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4). Krátká délka léčby (nejméně 3 měsíce) má být zdůvodněna přítomností přechodných rizikových faktorů (například nedávným chirurgickým výkonem, traumatem, imobilizací), delší délka léčby má být zdůvodněna trvale přítomnými rizikovými faktory nebo diagnózou idiopatické DVT či PE.

Vynechaná dávka

Zapomenutá dávka dabigatran-etexilátu může být užita 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.

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 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 přerušení podávání v případě kontinuální léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem (UFH)) (viz bod 4.5).

Z léčby dabigatran-etexilátem na léčbu antagonistou vitaminu K (VKA):
Zahájení léčby pomocí VKA je třeba upravit podle hodnoty CrCl následujícím způsobem:
- CrCl ≥ 50 ml/min: podávání VKA je třeba zahájit 3 dny před vysazením dabigatran-etexilátu
- CrCl ≥ 30 - < 50 ml/min: podávání VKA je třeba zahájit 2 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 po dobu nejméně 2 dní. Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.

Z léčby VKA na léčbu dabigatran-etexilátem:
Podávání VKA je nutno ukončit. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile hodnota INR je <2,0.

Kardioverze (SPAF)

Léčbu dabigatran-etexilátem není nutno přerušovat z důvodu kardioverze.

Katetrizační ablace u fibrilace síní (SPAF)

Nejsou dostupné žádné údaje pro léčbu dabigatran-etexilátem 110 mg dvakrát denně.

Perkutánní koronární intervence (PCI) se zavedením stentu (SPAF)

Pacienty s nevalvulární fibrilací síní podstupující perkutánní koronární intervenci se zavedením stentu lze po dosažení hemostázy léčit dabigatran-etexilátem v kombinaci s protidestičkovými léky (viz bod 5.1).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Pro úpravy dávky 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 (zda se neobjevují známky krvácení nebo anémie). O úpravě dávky musí rozhodnout lékař po zhodnocení potenciálního přínosu a rizika u jednotlivých pacientů (viz tabulka 1 výše). Při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí dabigatranu mohou napomoci koagulační testy (viz bod 4.4). Pokud je zjištěna nadměrná expozice dabigatranu u pacientů s vysokým rizikem krvácení, doporučuje se podávání snížené dávky 220 mg užívané ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně. Pokud dojde ke klinicky významnému krvácení, je třeba léčbu přerušit.

U jedinců s gastritidou, ezofagitidou nebo s gastroezofageálním refluxem lze zvážit snížení dávky z důvodu zvýšeného rizika závažného gastrointestinálního krvácení (viz tabulka 2 výše a bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

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

Není nutná žádná úprava dávky u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (CrCl 50 - ≤ 80 ml/min). Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 30-50 ml/min) je doporučená dávka dabigatran-etexilátu také 300 mg užívaná ve formě jedné tobolky o síle 150 mg dvakrát denně. U pacientů s vysokým rizikem krvácení je však třeba zvážit snížení dávky dabigatran-etexilátu na 220 mg užívaných ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pečlivý klinický dohled.

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

Není nutná žádná úprava dávky pro současné podávání amiodaronu nebo chinidinu (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Je doporučeno snížit dávky u pacientů, kteří současně užívají verapamil (viz tabulka 2 výše a body 4.4 a 4.5). V tomto případě má být dabigatran-etexilát a verapamil užíván ve stejnou dobu.

Tělesná hmotnost

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2), ale doporučuje se pečlivý klinický dohled u pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg (viz bod 4.4).

Pohlaví

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití dabigatran-etexilátu v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF 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 nejbližší 12 hodinám.

Doporučená dávka tobolek dabigatran-etexilátu vychází z tělesné hmotnosti a věku pacienta, jak je uvedeno v tabulce 4. 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 4: 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: dvě 110mg tobolky
185 mg: jedna 75mg* a jedna 110mg tobolka
150 mg: jedna 150mg tobolka nebo dvě 75mg* tobolky

*Dávka 75 mg přípravku Telexer není dostupná, proto není přípravek vhodný pro výše uvedené skupiny pacientů. U těchto pacientů je třeba použít jiný přípravek obsahující 75 mg dabigatran-etexilátu.

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 m^2 je léčba dabigatran-etexilátem kontraindikována (viz bod 4.3).

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

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, při souběžné léčbě určitými léčivými přípravky apod.).

Délka 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 porady s lékařem. Pacienti nebo jejich pečující osoby mají být poučeni, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, pokud se u pacienta 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 přerušení podávání v případě kontinuální léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem (UFH)) (viz bod 4.5).

Z léčby dabigatran-etexilátem na léčbu antagonistou vitaminu 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 po dobu nejméně 2 dní. Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.

Z léčby 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).

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^2 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. nefrakcionovaným 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, itrakonazolem, 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 s opatrností 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).

V klinických hodnoceních byl dabigatran-etexilát spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních (GI) krvácení. Zvýšené riziko bylo pozorováno u starších osob (≥ 75 let) u režimu s dávkou 150 mg dvakrát denně. Další rizikové faktory (viz také tabulka 5) zahrnují současné 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 5 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

Tabulka 5: Faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení

	Rizikový faktor
Farmakodynamické a farmakokinetické faktory	Věk ≥ 75 let
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	Hlavní: • 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) Vedlejší: • nízká tělesná hmotnost (< 50 kg) u dospělých pacientů
Farmakodynamické interakce (viz bod 4.5)	• 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	• 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, protidestičkové léky, 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 léčebného období je doporučeno pečlivé sledování známek krvácení nebo anémie,

zejména pokud se rizikové faktory kombinují (viz tabulka 5 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).

Vysazení dabigatran-etexilátu

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 vyšetřena 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 (PPI). 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 6 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 6: Prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci u dospělých pacientů, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení

Test (hodnota při minimální koncentraci)	Indikace	
	Primární prevence VTE při ortopedických operacích	SPAF a DVT/PE
dTT (ng/ml)	> 67	> 200
ECT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	údaje nejsou k dispozici	> 3
aPTT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 1,3	> 2
INR	nemá být prováděn	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.

Léčbu dabigatran-etexilátem není nutno přerušovat z důvodu kardioverze. Nejsou dostupné žádné údaje pro léčbu dabigatran-etexilátem 110 mg dvakrát denně u pacientů podstupujících katetrizační ablaci u fibrilace síní (viz bod 4.2).

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 (idarucizumab). 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 7 shrnuje pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u dospělých pacientů.

Tabulka 7: Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u dospělých pacientů

Funkce ledvin (CrCl v ml/min)	Odhadovaný poločas (v hodinách)	Podávání dabigatran-etexilátu se má před elektivním 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 8.

Tabulka 8: 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 znovu zahájena/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 sníženou funkcí ledvin (viz také tabulka 5), 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 vitaminu K.

Infarkt myokardu (IM)

Ve studii fáze III RE-LY (SPAF, viz bod 5.1) byl celkový výskyt IM 0,82 %/rok při dávce 110 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně, 0,81 %/rok při dávce 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně a 0,64 %/rok při podávání warfarinu, nárůst relativního rizika pro dabigatran je 29 % a 27 % v porovnání s warfarinem. Bez ohledu na léčbu bylo nejvyšší absolutní riziko IM pozorováno v následujících podskupinách, a to s podobným relativním rizikem: pacienti s IM v anamnéze, pacienti ve věku 65 let nebo starší buď s diabetem nebo s ischemickou chorobou srdeční, pacienti s ejekční frakcí levé komory nižší než 40 % a pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Dále bylo pozorováno vyšší riziko IM u pacientů současně užívajících ASA s klopidogrelem nebo klopidogrel samotný.

Ve třech studiích fáze III u DVT/PE kontrolovaných aktivní látkou byl hlášen vyšší výskyt IM u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát, než u těch, kteří dostávali warfarin: 0,4 % oproti 0,2 % v krátkodobých studiích RE-COVER a RE-COVER II, a 0,8 % oproti 0,1 % v dlouhodobém hodnocení RE-MEDY. Zvýšení bylo v této studii statisticky významné (p = 0,022).

Ve studii RE-SONATE, která porovnávala dabigatran-etexilát s placebem, byla frekvence výskytu IM 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 nebyly stanoveny u pacientů s DVT/PE a aktivním maligním nádorovým onemocněním. 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 9) 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 9: Interakce transportérů

Inhibitory P-gp	
Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3)	
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 *in vitro* lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu.
Glekaprevir/pibrentasvir	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.
Současné použití není doporučeno	
Takrolimus	*In vitro* 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.
Opatrnost je nutná v případě současného použití (viz body 4.2 a 4.4)	
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 1,19násobné a hodnoty C_{max} asi 1,15násobné.
Tikagrelor	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. Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v ustáleném 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 ustáleném 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. 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.
Posakonazol	Posakonazol také inhibuje P-gp do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání dabigatran-etexilátu s posakonazolem je nutná opatrnost.
Induktory P-gp	
Současnému použití je třeba se vyhnout	

Např. rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin nebo fenytoin	Očekává se, že současné 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 nebyl pozorován žádný další nárůst biologické dostupnosti.
Inhibitory proteázy, jako je ritonavir	
Současné použití není doporučeno	
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.
Substrát P-gp	
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 protidestičkové 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 heparin (LMWH) a deriváty heparinu (fondaparinux, desirudin), trombolytika a antagonisté vitaminu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulancia (viz bod 4.3) a protidestičkové léčivé přípravky, jako jsou antagonisté receptoru GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfinpyrazon (viz bod 4.4).

Z údajů získaných ze studie fáze III RE-LY (viz bod 5.1) bylo pozorováno, že souběžná léčba dalšími perorálními nebo parenterálními antikoagulancii zvyšuje míru výskytu závažných krvácivých příhod jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu přibližně 2,5násobně, zejména v souvislosti se situacemi, kdy se pacient převádí z jednoho antikoagulans na druhé (viz bod 4.3). Souběžná léčba protidestičkovými léky, ASA nebo klopidogrelem dále přibližně zdvojnásobila míru výskytu závažných krvácivých příhod jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu (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 10: Interakce s antikoagulancii a protidestičkovými 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 ve studii RE-LY NSAID zvýšily 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 trvajícího 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 předléčením 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 předléčením enoxaparinem významně nezměnily.

Další interakce

Tabulka 11: Další interakce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovaly riziko krvácení ve všech léčebných skupinách studie RE-LY.
Látky ovlivňující žaludeční pH	
Pantoprazol	Při současném podávání přípravku Telexer s pantoprazolem bylo pozorováno přibližně 30% snížení hodnoty AUC dabigatranu. Spolu s přípravkem Telexer byly v klinických hodnoceních podávány vedle pantoprazolu i jiné inhibitory protonové pumpy (PPI) a nezdá se, že by současné podávání PPI snižovalo účinnost přípravku Telexer.
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 Telexer musí vyhnout otěhotnění.

Těhotenství

Údaje o podávání dabigatran-etexilátu těhotným ženám jsou omezené.
Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.
Přípravek Telexer 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 Telexer 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 prenatální a postnatální 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.

Nežádoucí účinky zaznamenalo celkově okolo 9 % pacientů léčených pro elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (krátkodobá léčba trvající až 42 dní), 22 % pacientů s fibrilací síní, kterým byl podáván dabigatran-etexilát k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie (dlouhodobá léčba trvající až 3 roky), 14 % pacientů léčených pro DVT/PE a 15 % pacientů, kterým byl podáván k prevenci DVT/PE.

Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou je krvácení, které nastalo přibližně u 14 % pacientů léčených krátkodobě pro elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu, u 16,6 % pacientů s fibrilací síní léčených dlouhodobě k 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 v klinickém hodnocení prevence DVT/PE s názvem RE-MEDY (dospělí pacienti) a u 10,5 % pacientů v klinickém hodnocení prevence DVT/PE s názvem RE-SONATE (dospělí pacienti).

Jelikož populace pacientů léčených ve výše uvedených třech indikacích nejsou srovnatelné a krvácivé příhody jsou rozloženy do několika tříd orgánových systémů (SOC), je souhrnný popis závažných krvácení a jakýchkoliv krvácení rozdělen podle indikace a uveden v tabulkách 13-17 níže.

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 12 uvádí nežádoucí účinky hlášené ve studiích a zjištěné z údajů po uvedení na trh v indikacích primární prevence VTE po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, prevence tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní a léčby a prevence DVT/PE. Nežádoucí účinky jsou rozdělené podle názvů tříd orgánových systémů (SOC) a frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 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	Primární prevence VTE po operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu	Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní	Léčba a prevence DVT/PE
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anémie	Méně časté	Časté	Méně časté
Hemoglobin snížený	Časté	Méně časté	Není známo
Trombocytopenie	Vzácné	Méně časté	Vzácné
Hematokrit snížený	Méně časté	Vzácné	Není známo
Neutropenie	Není známo	Není známo	Není známo
Agranulocytóza	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy imunitního systému			
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	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

	Frekvence		
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
Nauzea	Méně časté	Časté	Méně časté
Rektální krvácení	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	Méně časté
Aspartátaminotransferáza zvýšená	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Jaterní enzymy zvýšené	Méně časté	Vzácné	Méně časté
Hyperbilirubinemie	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Krvácení kůže	Méně časté	Časté	Časté
Alopecie	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Hemartros	Méně časté	Vzácné	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest			
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Krvácení v místě injekce	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	-	-
Krvácení po výkonu	Méně časté	-	
Pooperační anémie	Vzácné	-	-
Výtok po výkonu	Méně časté	-	-
Sekrece z rány	Méně časté	-	-
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. Známky, 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, urogenitální) 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 může být zvýšené 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 projevovat 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 pro dospělé pacienty k dispozici specifická látka idarucizumab, která zvrátí antikoagulační účinek dabigatranu (viz bod 4.9).

Primární prevence VTE při ortopedických operacích

Tabulka 13 ukazuje počet pacientů (%) s nežádoucím účinkem krvácení během léčebného období při prevenci VTE ve dvou pivotních klinických hodnoceních, uvedený podle podané dávky.

Tabulka 13: Počet pacientů (%) s nežádoucím účinkem 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)
Závažné 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

Tabulka 14 uvádí krvácivé příhody rozdělené na závažné a jakékoliv krvácení v pivotní studii hodnotící prevenci tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní.

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

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

Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 110 mg dvakrát denně nebo 150 mg dvakrát denně měli výrazně nižší riziko život ohrožujícího krvácení a intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem [$p < 0,05$]. Obě síly dabigatran-etexilátu měly také statisticky významně nižší frekvenci výskytu všech krvácení. Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 110 mg dvakrát denně měli výrazně nižší riziko závažného krvácení ve srovnání s warfarinem (poměr rizika 0,81 [$p = 0,0027$]). Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně měli významně vyšší riziko závažného gastrointestinálního krvácení ve srovnání
s warfarinem (poměr rizika 1,48 [$p = 0,0005$]). Tento účinek byl pozorován zejména u pacientů ve věku ≥ 75 let.
Klinický přínos podávání dabigatranu ve srovnání s warfarinem, pokud jde o prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a snížení rizika intrakraniálního krvácení, je zachován napříč jednotlivými podskupinami, například v podskupině s poruchou funkce ledvin, věkových podskupinách či podskupinách se současným užíváním léčivých přípravků, jako jsou protidestičkové léky nebo inhibitory P-gp. Zatímco riziko závažného krvácení je při podávání antikoagulancií zvýšené u určitých podskupin pacientů, vyšší riziko krvácení u dabigatranu je dáno gastrointestinálním krvácením typicky pozorovaným během prvních 3-6 měsíců po zahájení léčby dabigatran-etexilátem.

Léčba DVT a PE a prevence rekurence DVT a PE u dospělých (léčba DVT/PE)

Tabulka 15 uvádí krvácivé příhody v souhrnu pivotních studií RE-COVER a RE-COVER II, které hodnotily léčbu DVT a PE. V souhrnu studií byly na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % primární cílové parametry bezpečnosti — závažné krvácení, závažné nebo klinicky významné krvácení a jakékoliv krvácení — významně nižší než u warfarinu.

Tabulka 15: Krvácivé příhody ve studiích RE-COVER a RE-COVER II, které hodnotily léčbu DVT a PE

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizika oproti warfarinu (95% interval spolehlivosti)
Pacienti zahrnutí do analýzy 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)
Závažné GI krvácení	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)
Závažné krvácivé příhody/klinicky významné krvácení	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Jakékoliv krvácení	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Jakékoliv GI krvácení	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Krvácivé příhody pro oba druhy léčby jsou počítány od prvního užití dabigatran-etexilátu nebo warfarinu po přerušení parenterální léčby (pouze v době perorálního léčebného období). To zahrnuje všechny krvácivé příhody, které nastaly během léčby dabigatran-etexilátem. Jsou zde zahrnuty všechny krvácivé příhody, ke kterým došlo během léčby warfarinem, s výjimkou těch, které se vyskytly během období překrytí parenterální léčby a léčby warfarinem.

Tabulka 16 uvádí krvácivé příhody v pivotní studii RE-MEDY, hodnotící prevenci DVT a PE. Některé krvácivé příhody (závažné krvácivé příhody/klinicky významné krvácivé příhody; jakékoliv krvácení) byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících dabigatran-etexilát ve srovnání s pacienty, kteří užívali warfarin.

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

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizika oproti warfarinu (95% interval spolehlivosti)
Počet léčených pacientů	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*
Závažné GI krvácení	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Nelze vypočítat*
Život ohrožující krvácení	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Nelze vypočítat*
Závažné krvácivé příhody/klinicky významné krvácení	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Jakékoliv krvácení	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Jakékoliv GI krvácení	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*HR (= poměr rizika) nelze stanovit vzhledem k tomu, že nenastala žádná příhoda ani v jedné z kohort/druhů léčby

Tabulka 17 uvádí krvácivé příhody v pivotní studii RE-SONATE, hodnotící prevenci DVT a PE. Frekvence výskytu kombinace závažná krvácivá příhoda/klinicky významná krvácivá příhodaa

frekvence výskytu jakéhokoli krvácení byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících placebo ve srovnání s pacienty, kteří užívali dabigatran-etexilát.

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

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Placebo	Poměr rizika oproti placebu (95% interval spolehlivosti)
Počet léčených pacientů	684	659	
Závažné krvácivé příhody	2 (0,3 %)	0	Nelze vypočítat*
Intrakraniální krvácení	0	0	Nelze vypočítat*
Závažné GI krvácení	2 (0,3 %)	0	Nelze vypočítat*
Život ohrožující krvácení	0	0	Nelze vypočítat*
Závažné krvácivé příhody/klinicky významné krvácení	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Jakékoliv krvácení	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Jakékoliv GI krvácení	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*HR (= poměr rizika) nelze stanovit vzhledem k tomu, že nenastala žádná příhoda ani v jednom z druhů léčby

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 18 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 (SOC) a frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 18: 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 krvácivých příhod 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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 podpůrná 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 (idarucizumab), 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 protidestičkové 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: antikoagulancia, 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 6), je považováno za situaci spojenou se zvýšeným rizikem krvácení.

Primární prevence VTE při ortopedických operacích

Geometrický průměr hodnot vrcholových plazmatických koncentrací dabigatranu v ustáleném 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.

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

Geometrický průměr hodnot vrcholových plazmatických koncentrací dabigatranu v ustáleném stavu měřených přibližně 2 hodiny po podání dávky 150 mg dabigatran-etexilátu v režimu dvakrát denně byl 175 ng/ml s rozpětím 117-275 ng/ml (v rozsahu 25.-75. percentilu). Geometrický průměr minimálních koncentrací dabigatranu měřených v době ranního minima na konci dávkovacího intervalu (tedy 12 hodin po podání večerní dávky 150 mg dabigatranu) byl v průměru 91,0 ng/ml s rozpětím 61,0-143 ng/ml (v rozsahu 25.-75. percentilu).

U pacientů s NVAF léčených v rámci prevence 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 okolo 200 ng/ml,
- ECT v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po podání předchozí dávky) zvýšený přibližně na trojnásobek horní hranice normálního rozmezí se vztahuje k pozorovanému 90. percentilu prodloužení ECT na 103 sekundy,
- aPTT poměr vyšší než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí (prodloužení aPTT na hodnotu kolem 80 sekund) v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po podání předchozí dávky) odpovídá 90. percentilu pozorování.

Léčba DVT a PE a prevence rekurence DVT a PE u dospělých (DVT/PE)

U pacientů léčených pro DVT a PE dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně byl

geometrický průměr minimální koncentrace dabigatranu měřené během 10-16 hodin po podání dávky na konci dávkovacího intervalu (tj. 12 hodin po podání večerní dávky 150 mg dabigatranu) 59,7 ng/ml, s rozpětím 38,6-94,5 ng/ml (v rozsahu 25.-75. percentilu). Pro léčbu DVT a PE dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu měřených v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po předchozí dávce) byl okolo 146 ng/ml,
- ECT v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po podání předchozí dávky) zvýšený přibližně 2,3násobně v porovnání s výchozím stavem odpovídá pozorovanému 90. percentilu prodloužení ECT 74 sekund,
- 90. percentil aPTT v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po podání předchozí dávky) byl 62 sekund, což odpovídá 1,8násobku ve srovnání s výchozím stavem.

U pacientů léčených pro prevenci rekurence DVT a PE dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje.

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 PE, proximální a distální 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 trombózy, 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 19). Lepší výsledky byly pozorovány u dávky 220 mg, u které byl bodový odhad výskytu závažných žilních tromboembolií mírně lepší než u enoxaparinu (tabulka 19).

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 19.

Údaje týkající se cílového parametru celkového počtu žilních tromboembolií a mortality z jakékoliv příčiny jsou uvedeny v tabulce 20.

Údaje týkající se posuzovaných cílových parametrů závažného krvácení jsou uvedeny níže v tabulce 21.

Tabulka 19: 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 jednou denně	Dabigatran-etexilát 150 mg jednou denně	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 20: 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 jednou denně	Dabigatran-etexilát 150 mg jednou denně	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% interval spolehlivosti	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabulka 21: Závažné krvácivé příhody podle druhu léčby pro každou ze studií RE-MODEL a RE-NOVATE

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

Klinický důkaz účinnosti dabigatran-etexilátu pochází ze studie RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy = Randomizované hodnocení dlouhodobé antikoagulační léčby), multicentrické, mezinárodní randomizované studie s paralelním uspořádáním skupin, ve které byly srovnávány dvě dávky dabigatran-etexilátu (110 mg a 150 mg dvakrát denně) podávané zaslepeným způsobem s otevřeným podáváním warfarinu u pacientů s fibrilací síní se středním až vysokým rizikem cévní mozkové příhody a systémové embolie. Primárním cílem této studie bylo prokázat, zda je dabigatran-etexilát ve vztahu k warfarinu non-inferiorní ve snížení výskytu složeného cílového parametru, jímž byla cévní mozková příhoda a systémová embolie. Byla také analyzována statistická superiorita.

Ve studii RE-LY bylo randomizováno celkem 18 113 pacientů s průměrným věkem 71,5 roku a s průměrným $CHADS_2$ skóre 2,1. Populaci pacientů tvořili ze 64 % muži, 70 % bylo bělochů a 16 % Asiatů. U pacientů randomizovaných k warfarinu bylo průměrné procento času v terapeutickém rozpětí (TTR) (INR 2-3) 64,4 % (medián TTR 67 %).

Studie RE-LY ukázala, že dabigatran-etexilát v dávce 110 mg dvakrát denně je ve vztahu k warfarinu non-inferiorní v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u jedinců s fibrilací síní, a to při sníženém riziku intrakraniálního krvácení, celkového krvácení a závažného krvácení. Dávka 150 mg dvakrát denně významně snižuje riziko ischemické a krvácivé cévní mozkové příhody, úmrtí z vaskulárních příčin, intrakraniálního krvácení a celkového krvácení ve srovnání s warfarinem. Frekvence výskytu závažného krvácení byla u této dávky srovnatelná s warfarinem. Frekvence výskytu infarktu myokardu byla ve srovnání s warfarinem mírně zvýšená u dabigatran-etexilátu 110 mg dvakrát denně (poměr rizika 1,29; p = 0,0929), respektive dabigatran-etexilátu 150 mg dvakrát denně (poměr rizika 1,27; p = 0,1240). Při zlepšení monitorování INR se pozorované přínosy dabigatran-etexilátu v porovnání s warfarinem snižují.

Tabulky 22-24 uvádějí podrobné klíčové výsledky u celkové populace:

Tabulka 22: Analýza prvního výskytu cévní mozkové příhody (CMP) nebo systémové embolie (primární cílový parametr) během sledovaného období studie RE-LY

	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
CMP a/nebo systémová embolie			
Incidence (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	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 frekvenci výskytu příhod

Tabulka 23: Analýza prvního výskytu ischemických nebo krvácivých cévních mozkových příhod (CMP) během sledovaného období studie RE-LY

	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
Cévní mozková příhoda			
Incidence (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-hodnota	0,3553	0,0001	
Systémová embolie			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-hodnota	0,3099	0,1582	
Ischemická CMP			
Incidence (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-hodnota	0,3138	0,0351	
Krvácivá CMP			
Incidence (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-hodnota	0,0001	< 0,0001	

% se vztahuje k roční frekvenci výskytu příhod

Tabulka 24: Analýza úmrtí z jakékoliv příčiny a kardiovaskulárního přežití během sledovaného období studie RE-LY

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

% se vztahuje k roční frekvenci výskytu příhod

Tabulky 25-26 uvádějí výsledky primárního cílového parametru účinnosti a bezpečnosti v odpovídajících subpopulacích:
Pro primární cílový parametr cévní mozkové příhody a systémové embolie nebyly zjištěny žádné podskupiny (tj. věk, tělesná hmotnost, pohlaví, funkce ledvin, etnikum atd.) s odlišným poměrem rizika ve srovnání s warfarinem.

Tabulka 25: Poměr rizika a 95% interval spolehlivosti 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
Věk (roky)		
<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)

Pro závažné krvácení, primární cílový parametr bezpečnosti, existovala interakce léčebného účinku a věku. Relativní riziko krvácení se u dabigatranu ve srovnání s warfarinem zvyšovalo s věkem.
Relativní riziko bylo nejvyšší u pacientů ve věku 75 let a starších. Souběžná léčba protidestičkovými léky, ASA nebo klopidogrelem přibližně zdvojnásobuje míru výskytu závažných krvácivých příhod jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu. Neexistovala žádná významná interakce léčebných účinků u podskupin dle renálních funkcí a skóre $CHADS_2$.

Tabulka 26: Poměr rizika a 95% interval spolehlivosti pro závažné krvácení podle podskupin

Cílový parametr	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně vs. warfarin	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně vs. warfarin
Věk (roky)		
<65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65≤ a <75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCl (ml/min)		
30≤ a <50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50≤ a <80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
Podávání ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Podávání 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)

Prodloužení studie RE-LY (RELY-ABLE) poskytlo dodatečné bezpečnostní informace pro skupinu pacientů, kteří pokračovali v užívání stejné dávky dabigatran-etexilátu, jakou měli v hodnocení RE-LY. Pacienti byli vhodní pro studii RELY-ABLE, pokud trvale neukončili hodnocenou léčbu v době své závěrečné návštěvy ve studii RE-LY. Zařazení pacienti pokračovali v užívání stále stejné dvojitě zaslepené dávky dabigatran-etexilátu náhodně přidělené ve studii RE-LY, a to po dobu následného sledování až 43 měsíců po ukončení studie RE-LY (celková průměrná délka následného sledování ve studiích RE-LY a RELY-ABLE byla 4,5 roku). Celkem bylo zařazeno 5 897 pacientů, což představuje 49 % pacientů původně náhodně přidělených k užívání dabigatran-etexilátu ve studii RE-LY a 86 % pacientů vhodných pro studii RELY-ABLE.
Během dalších 2,5 let léčby ve studii RELY-ABLE s maximální expozicí trvající přes 6 let (celková expozice ve studii RE-LY a RELY-ABLE) byl potvrzen dlouhodobý bezpečnostní profil dabigatran-etexilátu pro obě hodnocené dávky 110 mg dvakrát denně a 150 mg dvakrát denně. Nebyla pozorována žádná nová bezpečnostní zjištění. Frekvence výskytu sledovaných příhod zahrnujících závažné krvácení a další krvácivé příhody byla shodná s frekvencí výskytu pozorovanou ve studii RE-LY.

Data z neintervenčních studií

V neintervenční studii (GLORIA-AF) byla prospektivně shromážděna (v její druhé fázi) data o bezpečnosti a účinnosti u pacientů s nově diagnostikovanou NVAF léčených dabigatran-etexilátem v reálné praxi. Studie se účastnilo 4 859 pacientů léčených dabigatran-etexilátem (55 % bylo léčeno dávkou 150 mg dvakrát denně, 43 % bylo léčeno dávkou 110 mg dvakrát denně, 2 % byla léčena dávkou 75 mg dvakrát denně). Pacienti byli sledováni po dobu 2 let. Průměrné skóre $CHADS_2$ dosáhlo 1,9, průměrné skóre HAS-BLED bylo 1,2. Průměrná délka sledování při léčbě byla 18,3 měsíce.
K závažnému krvácení došlo v 0,97 případu na 100 paciento-roků. Život ohrožující krvácení bylo hlášeno v 0,46 případu na 100 paciento-roků, intrakraniální krvácení v 0,17 případu na 100 paciento-roků a gastrointestinální krvácení v 0,60 případu na 100 paciento-roků. Cévní mozková příhoda se vyskytla v 0,65 případu na 100 paciento-roků.

Kromě toho v neintervenční studii [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] provedené ve Spojených státech u více než 134 000 starších pacientů s NVAF (kteří přispěli k době sledování při léčbě více než 37 500 paciento-roky) souvisel dabigatran-etexilát (84 % pacientů bylo léčeno dávkou 150 mg dvakrát denně, 16 % pacientů bylo léčeno dávkou 75 mg dvakrát denně) v porovnání s warfarinem se sníženým rizikem ischemické cévní mozkové příhody (poměr rizika 0,80; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,67-0,96), intrakraniálního krvácení (poměr rizika 0,34; CI 0,26-0,46) a mortality

(poměr rizika 0,86; CI 0,77-0,96) a se zvýšeným rizikem gastrointestinálního krvácení (poměr rizika 1,28; CI 1,14-1,44). U závažného krvácení nebyl zjištěn žádný rozdíl (poměr rizika 0,97; CI 0,88-1,07).

Tato pozorování v reálné praxi odpovídají stanovenému profilu bezpečnosti a účinnosti u dabigatran-etexilátu v této indikaci ve studii RE-LY.

Pacienti, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI) se zavedením stentu

U 2 725 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili PCI se zavedením stentu, bylo provedeno prospektivní, randomizované, otevřené klinické hodnocení (fáze IIIb) se zaslepeným vyhodnocením cílových parametrů (PROBE) pro posouzení duální léčby dabigatran-etexilátem (110 mg nebo 150 mg dvakrát denně) a klopidogrelem nebo tikagrelorem (antagonista P2Y12) v porovnání s trojkombinací warfarinu (úprava na INR 2,0-3,0), klopidogrelu nebo tikagreloru a ASA (RE-DUAL PCI). Pacienti byli randomizováni do skupiny s duální léčbou 110 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně, do skupiny s duální léčbou 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně nebo do skupiny s léčbou trojkombinací s warfarinem. Starší pacienti mimo území Spojených států amerických (≥ 80 let věku ve všech zemích, ≥ 70 let věku v Japonsku) byli náhodně zařazeni do skupiny s duální léčbou 110 mg dabigatran-etexilátu nebo do skupiny s léčbou trojkombinací s warfarinem. Primární cílový parametr byl složený z parametru závažného krvácení na základě definice ISTH nebo klinicky významného nezávažného krvácení.

Incidence primárního cílového parametru byla 15,4 % (151 pacientů) ve skupině s duální léčbou 110 mg dabigatran-etexilátu ve srovnání s 26,9 % (264 pacientů) ve skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 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 léčbou 150 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 25,7 % (196 pacientů) v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; $p < 0,0001$ pro non-inferioritu a $p = 0,002$ pro superioritu). V rámci deskriptivní analýzy byl výskyt příhod závažného krvácení dle klasifikace TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) u obou skupin s duální léčbou dabigatran-etexilátem v porovnání se skupinou s léčbou trojkombinací s warfarinem nižší: 14 příhod (1,4 %) ve skupině s duální léčbou 110 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 37 příhodami (3,8 %) ve skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; p=0,002) a 16 příhod (2,1 %) ve skupině s duální léčbou 150 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 30 příhodami (3,9 %) v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; $p = 0,03$). V obou skupinách s duální léčbou dabigatran-etexilátem byly hodnoty frekvence výskytu intrakraniálního krvácení nižší než v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem: 3 příhody (0,3 %) ve skupině s duální léčbou 110 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 10 příhodami (1,0 %) ve skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; $p = 0,06$) a 1 příhoda (0,1 %) ve skupině s duální léčbou 150 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 8 příhodami (1,0 %) v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,12; 95% CI 0,02, 0,98; p=0,047). Incidence kombinovaného cílového parametru účinnosti složeného z úmrtí, tromboembolických příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo systémová embolie) nebo neplánované revaskularizace byla v obou skupinách s duální léčbou dabigatran-etexilátem vzhledem ke skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem non-inferiorní (13,7 % respektive 13,4 %; poměr rizika 1,04; 95% CI: 0,84, 1,29; p=0,0047 pro non-inferioritu). U jednotlivých složek cílových parametrů účinnosti nebyly zjištěny statistické rozdíly mezi skupinami s duální léčbou dabigatran-etexilátem a skupinou s léčbou trojkombinací s warfarinem.

V této studii bylo prokázáno, že u pacientů s fibrilací síní, kteří podstoupili PCI se zavedením stentu, duální léčba dabigatran-etexilátem a antagonistou P2Y12 v porovnání s léčbou trojkombinací s warfarinem významně snížila riziko krvácení, přičemž u kombinace tromboembolických příhod byla zjištěna non-inferiorita.

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

Účinnost a bezpečnost byly zkoumány ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených totožných studiích RE-COVER a RE-COVER II s paralelním uspořádáním skupin. Tyto studie srovnávaly 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 prokázat, že dabigatran-etexilát je ve vztahu k warfarinu non-inferiorní ve snížení výskytu primárního cílového parametru, který byl složený z rekurence symptomatické DVT a/nebo PE a s ní spojenými úmrtími během 6měsíčního léčebného období.

V souhrnu studií RE-COVER a RE-COVER II bylo randomizováno celkem 5 153 pacientů a 5 107 z nich bylo léčeno.

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

Hodnocení ukázala, že léčba dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně je ve vztahu k warfarinu non-inferiorní (hranice pro non-inferioritu RE-COVER a RE-COVER II: 3,6 pro rozdíl rizika a 2,75 pro poměr rizika).

Tabulka 27: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) pro souhrn studií RE-COVER a RE-COVER II do konce období po léčbě

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Počet léčených pacientů	2 553	2 554
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí z jakékoliv příčiny	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% interval spolehlivosti	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatická PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95% interval spolehlivosti	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Úmrtí ve spojitosti s VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95% interval spolehlivosti	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Úmrtí z jakékoliv příčiny	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95% interval spolehlivosti	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Prevence rekurence DVT a PE u dospělých (prevence DVT/PE)

Byly provedeny dvě randomizované, dvojitě zaslepené studie s paralelním uspořádáním skupin u pacientů dříve léčených antikoagulační léčbou. RE-MEDY, warfarinem kontrolovaná studie, zahrnovala pacienty již léčené po dobu 3 až 12 měsíců s potřebou další antikoagulační léčby a RE-SONATE,

placebem kontrolovaná studie, zahrnovala pacienty již léčené po dobu 6 až 18 měsíců inhibitory vitaminu K.

Cílem studie RE-MEDY bylo porovnat bezpečnost a účinnost perorálně podávaného dabigatran-etexilátu (150 mg dvakrát denně) oproti warfarinu (cílové INR 2,0-3,0) při dlouhodobé léčbě a prevenci rekurence symptomatické DVT a/nebo PE. Celkem bylo randomizováno 2 866 pacientů a 2 856 pacientů bylo léčeno. Délka léčby dabigatran-etexilátem se pohybovala v rozmezí od 6 do 36 měsíců (medián 534,0 dní). U pacientů randomizovaných k warfarinu byl medián času 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 (hranice pro non-inferioritu: 2,85 pro poměr rizika a 2,8 pro rozdíl rizika).

Tabulka 28: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) pro studii RE-MEDY do konce období po léčbě

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Počet léčených pacientů	1 430	1 426
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,44 (0,78; 2,64)	
Hranice pro non-inferioritu	2,85	
Pacienti s příhodou za 18 měsíců	22	17
Kumulativní riziko za 18 měsíců (%)	1,7	1,4
Rozdíl rizika vs. warfarin (%)	0,4	
95% interval spolehlivosti		
Hranice pro non-inferioritu	2,8	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí z jakékoliv příčiny	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 ve spojitosti s VTE	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Úmrtí z jakékoliv příčiny	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95% interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cílem studie RE-SONATE bylo zhodnotit superioritu dabigatran-etexilátu oproti placebu v prevenci rekurence symptomatické DVT a/nebo PE u pacientů, kteří již dokončili 6 až 18 měsíců léčby pomocí VKA. Zamýšlenou léčbou bylo 6 měsíců podávání dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně bez potřeby monitorace.

Studie RE-SONATE prokázala, že dabigatran-etexilát byl superiorní oproti placebu v prevenci rekurencí symptomatických příhod DVT/PE zahrnujících nevysvětlená úmrtí, se snížením rizika z 5,6 % na 0,4 % (snížení relativního rizika o 92 % na základě poměru rizika) během léčebného období ($p < 0,0001$). Všechny sekundární analýzy a analýzy senzitivity primárního cílového parametru a všech

sekundárních cílových parametrů ukázaly superioritu dabigatran-etexilátu oproti placebu.

Studie zahrnovala observační následné sledování po dobu 12 měsíců po ukončení léčby. Po přerušení podávání hodnocené medikace účinek přetrval až do konce sledování, což svědčí o tom, že se počáteční léčebný účinek dabigatran-etexilátu udržel. Nebyl pozorován žádný rebound efekt. Na konci období následného sledování byly VTE příhody u pacientů léčených dabigatran-etexilátem 6,9 % oproti 10,7 % ve skupině placeba (poměr rizika 0,61 (95% CI 0,42; 0,88), p = 0,0082).

Tabulka 29: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) pro studii RE-SONATE do konce období po léčbě

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Placebo
Počet léčených pacientů	681	662
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Poměr rizika vs. placebo (95% interval spolehlivosti)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-hodnota pro superioritu	< 0,0001	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí z jakékoliv příčiny	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 ve spojitosti s VTE	0 (0)	0 (0)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Nevysvětlená úmrtí	0 (0)	2 (0,3 %)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Úmrtí z jakékoliv příčiny	0 (0)	2 (0,3 %)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09

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
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 povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím dabigatran-etexilát u všech podskupin pediatrické populace v indikaci primární prevence VTE u pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu a v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s NVAF (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 paralelním uspořádáním skupin. 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) nebo antagonisty vitaminu 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 mortalita 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 %) respektive 7/13 (53,8 %) u pacientů od narození do < 2 let, 21/43 (48,8 %) respektive 12/21 (57,1 %) u pacientů ve věku od 2 do < 12 let a 47/112 (42,0 %) respektive 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 hodnoticí 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 ustáleném 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 zjistitelné 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 30.

Zvláštní populace

Insuficience ledvin
Ve studiích fáze I je expozice (AUC) dabigatranu po perorálním podání dabigatran-etexilátu přibližně 2,7násobně 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 6násobně vyšší a poločas přibližně 2násobně delší než identické parametry zjištěné u populace bez insuficience ledvin (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Tabulka 30: 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 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 minimálních koncentrací 155 ng/ml (gCV 76,9 %), naměřených ihned před podáním další dávky, a geometrickému průměru maximálních koncentrací 202 ng/ml (gCV 70,6 %), naměřených 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.

Medián CrCl ve studii RE-LY byl 68,4 ml/min. Téměř polovina pacientů (45,8 %) ve studii 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 respektive 1,81násobně vyšší koncentrace dabigatranu v plazmě před podáním dávky a po podání dávky ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (CrCl ≥80 ml/min).

Medián CrCl ve studii RE-COVER byl 100,4 ml/min. 21,7 % pacientů mělo lehkou poruchu funkce ledvin (CrCl > 50 - < 80 ml/min) a 4,5 % pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin (CrCl mezi 30 a 50 ml/min). Pacienti s lehkou, respektive středně těžkou poruchou funkce ledvin měli v ustáleném stavu průměrně 1,7násobně, respektive 3,4násobně, vyšší plazmatickou koncentraci dabigatranu před podáním dávky v porovnání s pacienty s CrCl > 80 ml/min. Podobné hodnoty CrCl byly nalezeny ve studii RE-COVER II.

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

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 látce byla ve studiích primární prevence žilní tromboembolie asi o 40 % až 50 % vyšší u žen a nedoporučuje se žádná úprava dávky. Pacientky s fibrilací síní měly v průměru o 30 % vyšší minimální koncentrace a koncentrace po podání dávky. Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

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 protokolem definovaného dávkovacího algoritmu vedlo k expozici v rozsahu pozorovaném u dospělých s DVT/PE. Na základě souhrnné 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 plodů 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
Hypromelosa
Dimetikon 350
Mastek
Hyprolosa

Tobolka
Karagenan (E 407)
Chlorid draselný
Oxid titaničitý (E 171)
Indigokarmín (E 132)
Hypromelosa

Černý potiskový inkoust
Šelak (E 904)
Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol (E 1520)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)
Hydroxid draselný (E 525)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry sestávající z OPA/Al/PE měkké fólie s integrovaným vysoušedlem a z tvrdé hlinkové fólie obsahují 10 tvrdých tobolek. Krabička obsahuje 10, 30 nebo 60 tvrdých tobolek.

Vícečetné balení obsahuje 3 balení po 60 tvrdých tobolkách (180 tvrdých tobolek). Jednotlivé balení vícečetného balení obsahuje 6 Al/Al blistrů po 10 tvrdých tobolkách.

Al/Al perforované blistry sestávající z OPA/Al/PE měkké fólie s integrovaným vysoušedlem a z tvrdé hlinkové fólie obsahují 10 tvrdých tobolek. Krabička obsahuje 10, 30 nebo 60 tvrdých tobolek.

Vícečetné balení obsahuje 3 balení po 60 tvrdých tobolkách (180 tvrdých tobolek). Jednotlivé balení vícečetného balení obsahuje 6 Al/Al blistrů po 10 tvrdých tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

- V případě perforovaného blistru: Jeden jednodávkový blistr má být oddělen z celého blistru podél perforační linie.
- Tvrdé tobolky se mají protlačovat přes fólii blistru.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

16/273/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 11.2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 6. 2026