

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 6,25 mg/ml prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml rekonstituovaného perorálního roztoku obsahuje dabigatranum etexilatum 6,25 mg (ve formě dabigatrani etexilati mesilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok

Složky k rekonstrukci perorálního roztoku:

Prášek pro perorální roztok je nažloutlý až bílý.

Rozpouštědlo je čirý bezbarvý roztok.

Prášek sukralosy je bělavý až bílý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Dávky příslušných lékových forem vhodné pro jednotlivé věkové kategorie jsou uvedeny v bodě 4.2.

Přípravek Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok se nemá používat u pacientů ve věku 1 rok a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok se má používat pouze u dětí mladších než 1 rok. Potahované granule přípravku Pradaxa lze používat u dětí ve věku do 12 let, jakmile je dítě schopno polykat měkkou stravu. Tobolky přípravku Pradaxa lze používat u dospělých a u pediatrických pacientů ve věku 8 let a starších, kteří jsou schopni spolknout tobolky vcelku.

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


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.

Perorální roztok 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 perorálního roztoku dabigatran-etexilátu vychází z věku a tělesné hmotnosti pacienta, jak je uvedeno v tabulce 1. V tabulce jsou uvedeny jednotlivé dávky, které se mají podávat dvakrát denně. Dávka se má v průběhu léčby upravovat podle věku a tělesné hmotnosti.

Tabulka 1: Jedna dávka dabigatran-etexilátu v mililitrech (ml) podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v měsících, která má být podávána dvakrát denně

		Věk v měsících											
		< 1	1 až < 2	2 až < 3	3 až < 4	4 až < 5	5 až < 6	6 až < 7	7 až < 8	8 až < 9	9 až < 10	10 až < 11	11 až < 12
Tělesná hmotnost [kg]	13 až < 16											12 ml	12 ml
	11 až < 13									10 ml	10 ml	10 ml	11 ml
	9 až < 11						7 ml	7 ml	8 ml	8 ml	9 ml	9 ml	9 ml
	7 až < 9				5 ml	6 ml	6 ml	7 ml	7 ml	7 ml	7 ml	8 ml	8 ml
	5 až < 7	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	6 ml	6 ml	6 ml	7 ml
	4 až < 5	2 ml	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml		
	3 až < 4	2 ml	2 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml						
	2,5 až < 3	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml	3 ml							

 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

perorální roztok [ml]	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
obsahuje dabigatran-etexilátu [mg]	12,50	18,75	25,00	31,25	37,50	43,75	50,00	56,25	62,50	68,75	75,00

Maximální dávka uvedená v dávkovací tabulce pro perorální roztok přípravku Pradaxa nesmí být překročena (viz také bod 5.3).

Zhodnocení funkce ledvin před léčbou a během léčby

Před zahájením léčby má být odhadnuta odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) pomocí Schwartzova vzorce.

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

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

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

Doba použití

Trvání 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. Jestliže byla podána pouze část dávky, nesnažte se ve stejné době podat druhou dávku; další dávka má být podána, jak je naplánováno, přibližně za 12 hodin.

Vysazení dabigatran-etexilátu

Dabigatran-etexilát nemá být vysazen bez porady s lékařem. Pečovatelé mají být poučeni, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, pokud se u léčeného dítěte vyvinou gastrointestinální příznaky, jako je dyspepsie (viz bod 4.8).

Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu:

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

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

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

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

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

Z VKA na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pro perorální podání.

Je nutno se pečlivě řídit návodem k použití. Podrobné pokyny k přípravě perorálního roztoku a k podání dávkovací pipetou jsou uvedeny v příbalové informaci v „Návodu k použití“.

Perorální roztok Pradaxa má připravovat zdravotnický pracovník. Pečovatelé mohou perorální roztok připravovat, pokud ošetřující lékař rozhodne, že je to vhodné.

V případě, že antikoagulační léčba byla zahájena v nemocnici a je nutné v ní pokračovat i po propuštění, existují tyto možnosti:

- Pokračuje se v léčbě práškem Pradaxa a rozpouštědlem pro perorální roztok, pokud je zajištěna každodenní příprava perorálního roztoku zdravotníkem nebo pečovatelem. Je nutné vždy

pečlivě dodržovat pokyny k použití a zejména podmínky uchovávání připraveného perorálního roztoku.

- V léčbě se pokračuje potahovanými granulemi Pradaxa.
- V léčbě se pokračuje standardní péčí.

Po přípravě je perorální roztok Pradaxa čirý bezbarvý až čirý nažloutlý roztok. pH připraveného roztoku je přibližně 2,1.

Perorální roztok se nesmí smíchat s mlékem, jinými nápoji či s jídlem.

Dodané dávkovací pipety nejsou kompatibilní s výživovými sondami. Perorální roztok se nemá podávat výživovými sondami.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² u pediatrických pacientů
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. Mohou to být současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie
- Souběžná léčba jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.), kromě zvláštních situací. Jedná se o převedení na jinou antikoagulační léčbu (viz bod 4.2), nebo když je UFH podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru (viz bod 4.5).
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru (viz bod 4.5)
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

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

Účinnost a bezpečnost specifického reverzního přípravku idarucizumab používaného u dospělých pacientů při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení, kdy je nutno rychle zvrátit antikoagulační účinek dabigatranu, nebyly stanoveny u pediatrických pacientů. Dabigatran lze odstranit hemodialýzou. U dospělých pacientů jsou dalšími možnostmi čerstvá plná krev nebo čerstvě zmrazená plazma, koncentrát koagulačních faktorů (aktivovaných či neaktivovaných), rekombinantní faktor VIIa nebo trombocytární koncentráty (viz také bod 4.9).

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

Rizikové faktory

Tabulka 2 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

Tabulka 2: Rizikové faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení

	Rizikový faktor
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<u>Hlavní:</u> <ul style="list-style-type: none"> 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)
Farmakodynamické interakce (viz bod 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> ASA a další inhibitory agregace trombocytů, jako je klopidogrel NSAID SSRI nebo SNRI jiné léčivé přípravky, jež mohou ovlivnit hemostázu
Onemocnění/výkony, u nichž je riziko krvácení zvýšené	<ul style="list-style-type: none"> vrozené nebo získané poruchy koagulace trombocytopenie nebo poruchy funkce trombocytů nedávná biopsie, závažné zranění bakteriální endokarditida ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux

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

Opatření a léčba při riziku krvácení

Pro léčbu krvácivých komplikací viz také bod 4.9.

Hodnocení přínosu a rizika

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

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

Pečlivý klinický dohled

V průběhu léčebné fáze je doporučeno pečlivé sledování známek krvácení nebo anémie, zejména pokud se rizikové faktory kombinují (viz tabulka 2 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.

V případě závažných krvácivých komplikací musí být léčba přípravkem Pradaxa přerušena a vyšetřen zdroj krvácení. Účinnost a bezpečnost specifického reverzního přípravku (idarucizumabu), který ruší účinnost dabigatranu, nebyly u pediatrických pacientů stanoveny. Dabigatran lze odstranit hemodialýzou.

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.

Prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough) u pediatrických pacientů, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení, nejsou známy.

Použití fibrinolytik při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

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

Chirurgické a jiné výkony

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

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

Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně ukončit.

Účinnost a bezpečnost specifického reverzního přípravku (idarucizumabu), který ruší účinnost dabigatranu, nebyly u pediatrických pacientů stanoveny. Dabigatran lze odstranit hemodialýzou.

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.

Pravidla pro přerušování léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u pediatrických pacientů jsou shrnuta v tabulce 3.

Tabulka 3: Pravidla pro přerušování 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 (viz tabulka 2) 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.

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

Pacienti s aktivním maligním nádorovým onemocněním

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

Velmi specifická 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

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Interakce transportérů

Dabigatran-etexilát je substrátem efluxního transportéru P-gp. Očekává se, že současné podávání inhibitorů P-gp (viz tabulka 4) 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). Viz také body 4.3, 4.4 a 5.1.

Tabulka 4: Interakce transportérů

<i>Inhibitory P-gp</i>	
<i>Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3)</i>	
Ketokonazol	Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu 2,38násobně a celkové hodnoty C_{max} dabigatranu 2,35násobně, při opakovaném podávání 400 mg

	ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny 2,53násobně, respektive 2,49násobně.
Dronedaron	Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu asi 2,4násobně a celkové hodnoty C_{max} dabigatranu asi 2,3násobně, a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně, respektive 1,9násobně, po jedné dávce 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporin	Z výsledků <i>in vitro</i> lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu.
Glekaprevir/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.
<i>Současné použití není doporučeno</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> bylo zjištěno, že takrolimus má podobnou míru inhibičního účinku na P-gp, jaká byla pozorována u itrakonazolu a cyklosporinu. Dabigatran-etexilát nebyl klinicky studován společně s takrolimem. Omezená klinická data s dalším substrátem P-gp (everolimus) však naznačují, že inhibice P-gp takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů P-gp.
<i>Opatrnost je nutná v případě současného použití (viz bod 4.4)</i>	
Verapamil	Při současném podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s verapamilem podávaným perorálně byly hodnoty C_{max} a AUC dabigatranu zvýšeny, ale velikost této změny se liší v závislosti na načasování podání a lékové formě verapamilu (viz bod 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 2,8násobně a hodnoty AUC asi 2,5násobně). Účinek se postupně snižoval po podání lékové formy s prodlouženým uvolňováním (zvýšení hodnoty C_{max} zhruba 1,9násobně a hodnoty AUC přibližně 1,7násobně) nebo po podání opakovaných dávek verapamilu (zvýšení hodnoty C_{max} asi 1,6násobně a hodnoty AUC asi 1,5násobně). Nebyla pozorována významná interakce, pokud byl verapamil podáván 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty C_{max} asi 1,1násobně a hodnoty AUC asi 1,2násobně). 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 bod 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 bod 4.4).

Klarithromycin	Pokud byl klarithromycin (500 mg dvakrát denně) podáván společně s dabigatran-etexilátem zdravým dobrovolníkům, bylo pozorováno zvýšení hodnoty AUC přibližně 1,19násobně a hodnoty C_{max} asi 1,15násobně.
Tikagrelor	<p>Pokud byla jedna dávka 75 mg dabigatran-etexilátu podána současně s nasycovací dávkou 180 mg tikagreloru, došlo ke zvýšení hodnoty AUC dabigatranu 1,73násobně a hodnoty C_{max} 1,95násobně. Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně u C_{max} a 1,46násobně u AUC.</p> <p>Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu) zvýšilo hodnotu $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,49násobně a hodnotu $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,65násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Pokud byla nasycovací dávka 180 mg tikagreloru podána 2 hodiny po podání dávky 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu), zvýšení hodnoty $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu bylo sníženo 1,27násobně a hodnoty $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,23násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Toto stupňované podávání se doporučuje pro zahájení podávání tikagreloru nasycovací dávkou.</p> <p>Současné podávání 90 mg tikagreloru dvakrát denně (udržovací dávka) se 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravené hodnoty $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,26násobně a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.</p>
Posakonazol	Posakonazol také inhibuje P-gp do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání dabigatran-etexilátu s posakonazolem je nutná opatrnost.
<u>Induktory P-gp</u>	
<i>Současnému použití je třeba se vyhnout.</i>	
Např. rifampicin, třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin nebo fenytoin	<p>Očekává se, že současné podávání bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu.</p> <p>Předcházející podávání rifampicinu jako zkušebního induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou koncentraci dabigatranu o 65,5 % a celkovou expozici dabigatranu o 67 %. Do 7. dne po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil, a v důsledku toho se expozice dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebyl pozorován žádný další nárůst biologické dostupnosti.</p>
<u>Inhibitory proteázy, jako je ritonavir</u>	
<i>Současné použití není doporučeno</i>	
Např. ritonavir a jeho kombinace s jinými inhibitory proteázy	Mají vliv na P-gp (inhibiční nebo indukční). Nebyly hodnoceny, a proto se jejich současné podávání s dabigatran-etexilátem nedoporučuje.

<u>Substrát P-gp</u>	
Digoxin	Ve studii provedené u 24 zdravých jedinců byl dabigatran-etexilát podáván s digoxinem. Nebyly zjištěny žádné změny expozice digoxinu a žádné klinicky relevantní změny expozice dabigatranu.

Antikoagulancia a antiagregační léčivé přípravky

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

UFH lze podávat v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru (viz bod 4.3).

Tabulka 5: Interakce s antikoagulancii a antiagregačními léčivými přípravky

NSAID	Bylo prokázáno, že podávání NSAID ke krátkodobé analgezií není spojeno se zvýšeným rizikem krvácení při společném podávání s dabigatran-etexilátem. Při dlouhodobém podávání v klinickém hodnocení fáze III porovnávajícím dabigatran s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní (RE-LY) zvýšily NSAID riziko krvácení přibližně o 50 % u dabigatran-etexilátu i warfarinu.
Klopidogrel	U zdravých mladých dobrovolníků mužského pohlaví nevedlo současné podávání dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k žádnému dalšímu prodloužení časů kapilárního krvácení v porovnání s monoterapií klopidogrelem. Vedle toho zůstaly hodnoty $AUC_{t,ss}$ 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 předlčením enoxaparinem v porovnání s léčbou dabigatran-etexilátem samotným. Má se za to, že jde o následek léčby enoxaparinem, a není to považováno za klinicky relevantní. Jiné testy koagulace ve vztahu k dabigatranu se předlčením enoxaparinem významně nezměnily.

Další interakce

Tabulka 6: Další interakce

<u>Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovaly riziko krvácení ve všech léčebných skupinách klinického hodnocení fáze III porovnávajícího dabigatran s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní (RE-LY).
<u>Látky ovlivňující žaludeční pH</u>	
Pantoprazol	Při současném podávání přípravku Pradaxa s pantoprazolem bylo pozorováno přibližně 30% snížení hodnoty AUC dabigatranu. Spolu s přípravkem Pradaxa byly v klinických hodnoceních podávány vedle pantoprazolu i jiné inhibitory protonové pumpy (IPP) a nezdá se, že by současné podávání IPP snižovalo účinnost přípravku Pradaxa.
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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok jsou určeny k použití pouze u dětí mladších než 12 měsíců. Informace týkající se těhotenství a kojení nejsou u této patientské skupiny relevantní.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dabigatran-etexilát prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok jsou určeny k použití pouze u dětí mladších než 12 měsíců. Informace v tomto bodě nejsou u této patientské skupiny relevantní.

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. 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 recidivujících VTE.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 7 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné u pediatrických pacientů ve studiích při léčbě VTE a v prevenci recidivující VTE. Nežádoucí účinky jsou rozdělené podle názvů tříd orgánových systémů (TOS) a frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 7: 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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Krvácivé reakce

V důsledku farmakologického mechanismu účinku může použití dabigatran-etexilátu souviset se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu. Znamky, příznaky a závažnost (včetně fatálního výsledku) se budou měnit v závislosti na lokalizaci a stupni nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie. V klinických studiích bylo častěji pozorováno slizniční krvácení (např. gastrointestinální, genitourinární) během dlouhodobé léčby dabigatran-etexilátem v porovnání s léčbou pomocí VKA. Kromě odpovídajícího klinického dohledu je proto laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu přínosné pro detekci okultního krvácení. Riziko krvácení se může zvýšit u určitých skupin pacientů, např. u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a/nebo při současné léčbě ovlivňující hemostázu či silnými inhibitory P-gp (viz bod 4.4, Riziko krvácení). Hemoragické komplikace se mohou projevovat jako slabost, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevyšetřitelné otoky, dušnost a nevyšetřitelný 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 zvažována možnost krvácení při vyšetření stavu u jakéhokoli pacienta podstupujícího antikoagulaci.

Ve dvou klinických hodnoceních fáze III mělo v indikaci léčby VTE a v prevenci recidivující VTE u pediatrických pacientů celkem 7 pacientů (2,1 %) závažnou krvácivou příhodu, 5 pacientů (1,5 %) klinicky významnou nezávažnou krvácivou příhodu a 75 pacientů (22,9 %) méně závažnou krvácivou příhodu. Frekvence krvácení byla celkově vyšší v nejstarší věkové skupině (12 až < 18 let: 28,6 %) než v mladších věkových skupinách (od narození do < 2 roků: 23,3 %; 2 až < 12 let: 16,2 %). Významné nebo závažné krvácení, bez ohledu na jeho lokalizaci, může vést k poškození zdraví, ohrožení na životě nebo dokonce k úmrtí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

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

Nadměrná antikoagulace si může vyžádat přerušeni 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.

Je možné zvážit podání koncentrátů koagulačních faktorů (aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Existuje jistý experimentální důkaz, že tyto léčivé přípravky mohou zvrátit antikoagulační účinek dabigatranu, ale údaje o jejich použitelnosti v klinické praxi a také o možném riziku rebound tromboembolie jsou velmi omezené. Koagulační testy mohou být po podání navrhovaných koncentrátů koagulačních faktorů nespolehlivé. Opatrnosti je třeba při interpretaci výsledků těchto vyšetření. Zvážit je třeba také podání koncentrátů trombocytů v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregační léčivé přípravky. Veškerá symptomatická léčba má být podána dle zvážení lékaře.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Dabigatran-etexilát je proléčivo o malé molekule, které nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle vstřebává a je v plazmě a v játrech konvertován na dabigatran cestou hydrolýzy katalyzované esterázou. Dabigatran je silným, kompetitivním, reverzibilním a přímým inhibitorem trombinu a je hlavní účinnou složkou v plazmě. Protože trombin (serinová proteáza) umožňuje v koagulační kaskádě přeměnu fibrinogenu na fibrin, jeho inhibice brání vzniku trombu. Dabigatran inhibuje volný trombin, trombin navázaný na fibrin a trombinem navozenou agregaci trombocytů.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích *in vivo* a *ex vivo* u zvířat byla prokázána antitrombotická účinnost a antikoagulační aktivita dabigatranu po intravenózním podání a dabigatran-etexilátu po perorálním podání na různých zvířecích modelech trombózy.

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

Kalibrovaný kvantitativní dilutovaný TT test (dTT test) poskytuje odhad koncentrace dabigatranu v plazmě, který lze porovnávat s očekávanými plazmatickými koncentracemi dabigatranu. Když je výsledek plazmatické koncentrace dabigatranu v kalibrovaném dTT testu na hranici kvantifikace nebo pod ní, je třeba zvážit provedení dalšího koagulačního testu, jako je TT, ECT nebo aPTT.

ECT umožňuje přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.

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

Obecně lze předpokládat, že tyto ukazatele antikoagulační aktivity mohou odpovídat hladinám dabigatranu a mohou být vodítkem pro odhad rizika krvácení.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie DIVERSITY byla provedena k průkazu účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu v porovnání se standardní péčí (SOC) v léčbě VTE u pediatrických pacientů od narození do < 18 let věku. Studie byla navržena jako otevřená randomizovaná studie noninferiority s paralelními skupinami. Zařazení pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 buď k dabigatran-etexilátu (dávky byly upraveny podle věku a tělesné hmotnosti) v lékové formě vhodná pro příslušnou věkovou kategorii (tobolky, potahované granule nebo perorální roztok), nebo k SOC obsahující nízkomolekulární hepariny (LMWH), antagonisty vitamínu K (VKA) nebo fondaparinux (1 pacient ve věku 12 let). Primární cílový parametr byl složený cílový parametr počtu pacientů s úplným rozpuštěním trombu, nepřítomností recidivující VTE a nulové mortality související s VTE. Kritéria pro vyloučení zahrnovala aktivní meningitidu, encefalitidu a intrakraniální absces.

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

Z 267 randomizovaných pacientů splňovalo 81 pacientů (45,8 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a 38 pacientů (42,2 %) ve skupině se SOC kritéria složeného cílového parametru (úplné rozpuštění trombu, nepřítomnost recidivující VTE a nulová 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 %) resp. 7/13 (53,8 %) u pacientů od narození do < 2 let, 21/43 (48,8 %) resp. 12/21 (57,1 %) u pacientů ve věku od 2 do < 12 let a 47/112 (42,0 %) resp. 19/56 (33,9 %) u pacientů ve věku od 12 do < 18 let.

Klasifikovaná závažná krvácení byla hlášena u 4 pacientů (2,3 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 2 pacientů (2,2 %) ve skupině se SOC. V době do první příhody závažného krvácení nebyl statisticky významný rozdíl. Třicet osm pacientů (21,6 %) v rameni s dabigatran-etexilátem a 22 pacientů (24,4 %) v rameni se SOC mělo nějaké klasifikované krvácivé příhody, většina z nich byla

klasifikována jako méně závažné. Složený cílový parametr klasifikovaných závažných krvácivých příhod (MBE) nebo klinicky významných nezávažných (CRNM) krvácení (během léčby) byl hlášen u 6 pacientů (3,4 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 3 pacientů (3,3 %) ve skupině se SOC.

Byla provedena prospektivní otevřená kohortová multicentrická studie fáze III s jedním ramenem hodnotící bezpečnost (1160.108) dabigatran-etexilátu v prevenci recidivující VTE u pediatrických pacientů ve věku od narození do < 18 let. Do studie mohli být zařazeni pacienti, kteří potřebovali další antikoagulační léčbu vzhledem přítomnosti klinických rizikových faktorů po dokončení počáteční léčby pro potvrzenou VTE (po dobu alespoň 3 měsíců) nebo po dokončení studie DIVERSITY. Pacienti ve studii dostávali dávky dabigatran-etexilátu upravené podle věku a tělesné hmotnosti v lékové formě vhodné pro příslušný věk (tobolky, potahované granule nebo perorální roztok) až do vymizení klinických rizikových faktorů, nebo maximálně po dobu 12 měsíců. Primární cílové parametry studie zahrnovaly recidivu VTE, závažné i méně závažné krvácivé příhody a mortalitu (celkovou a související s trombotickými nebo tromboembolickými příhodami) v 6 a ve 12 měsících. Výsledky příhod byly posuzovány nezávislou zaslepenou hodnotící komisí.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Zkušenosti u dospělých

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost dabigatranu po perorálním podání tobolek Pradaxa byla přibližně 6,5 %.

Po perorálním podání přípravku Pradaxa 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.

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. Perorální roztok Pradaxa se nesmí smíchat s mlékem, jinými nápoji či s jídlem (viz bod 4,5).

Hodnoty C_{max} a AUC byly úměrné dávce.

Distribuce

U dospělých byla zjištěna nízká vazba dabigatranu na lidské 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

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.

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 8.

Zvláštní populace

Insuficience ledvin

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

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

Tabulka 8: Poločas celkového dabigatranu u zdravých jedinců a jedinců s poruchou funkce ledvin (dospělých)

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 nevalvulární fibrilací síní (NVFS) a s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako clearance kreatininu [CrCL] 15-30 ml/min), kteří dostávali dabigatran-etexilát v dávce 75 mg dvakrát denně. Tento režim vedl ke geometrické průměrné minimální koncentraci 155 ng/ml (gCV 76,9 %), naměřené ihned před podáním další dávky, a geometrické průměrné maximální koncentraci 202 ng/ml (gCV 70,6 %), naměřené dvě hodiny po podání poslední dávky.

Clearance dabigatranu při hemodialýze byla hodnocena u 7 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.

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 bod 4.4).

Pohlaví

Pacientky s fibrilací síní měly v průměru o 30 % vyšší minimální koncentrace a koncentrace po podání dávky. Není doporučena 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.

Farmakokinetické interakce

Studie interakcí *in vitro* neprokázaly žádnou inhibici nebo indukci hlavních izoenzymů cytochromu P450. To bylo potvrzeno *in vivo* studii 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 prenatalní a postnatalní studii bylo pozorováno

zvýšení mortality plodu při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické expoziční hladině 4násobně vyšší než hladina pozorovaná u pacientek).

Ve studii juvenilní toxicity provedené na potkanech Han Wistar byla mortalita spojena s krvácivými příhodami při podobných expozičních, 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. V dávkách překračujících maximální doporučenou dávku pro lidi u pacientů ve věku do 1 roku může být přítomen mesilát-ester, považovaný vzhledem k jeho struktuře za mutagenní, ve vyšších než přijatelných koncentracích.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pradaxa prášek pro perorální roztok

Mannitol
Hyprolosa

Rozpouštědlo pro perorální roztok Pradaxa

Kyselina vinná
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Čištěná voda

Prášek sukralosy

Sukralosa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření hliníkového obalu

Jakmile je hliníkový obal obsahující sáčky s práškem pro perorální roztok a vysoušedlem otevřen, musí být léčivý přípravek spotřebován do 4 měsíců.

Po prvním otevření sáčku s práškem pro perorální roztok

Otevřený sáček nesmí být uchováván a musí být použit okamžitě po otevření.

Po rekonstituci

Po rekonstituci může být perorální roztok uchováván v lahvičce při teplotě do 25 °C po dobu až 2 hodin, nebo při teplotě 2 - 8 °C (v chladničce) po dobu až 18 hodin. Lahvičky musí být uchovávány ve svislé poloze.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Hliníkový obal obsahující sáčky s práškem pro perorální roztok má být otevřen až bezprostředně před použitím prvního sáčku, aby byl obsah chráněn před vlhkostí.

Po otevření hliníkového obalu mají být jednotlivé sáčky ponechány neotevřené až do doby těsně před použitím, aby byl obsah chráněn před vlhkostí.

Podmínky uchovávání po rekonstituci a prvním otevření léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok se dodává jako několik složek k rekonstituci v sadě, která obsahuje:

- 1 krabičku obsahující Pradaxa prášek pro perorální roztok.
Jeden hliníkový obal obsahuje 30 sáčků z PET/Al/LDPE a také vysoušedlo (označené „DO NOT EAT“ s piktogramem a nápisem „SILICA GEL“). Jeden sáček obsahuje 180,4 mg prášku pro perorální roztok.
- 30 krabiček označených jako balení pro přípravu jednotlivé dávky.
Jedno balení obsahuje jeden bílý sáček se 70 mg prášku sukralosy, jednu skleněnou lahvičku jantarové barvy se šroubovacím uzávěrem z PP/HDPE s 28 ml rozpouštědla pro přípravu perorálního roztoku, dvě dávkovací pipety (12 ml) a jeden adaptér na lahvičku.

Přibalené dávkovací pipety (CE 0124) a adaptér (CE) jsou zdravotnické prostředky. Jedna 12ml dávkovací pipeta s vytištěnou stupnicí od 0 do 12 ml se stupni po 0,25 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobné pokyny k přípravě perorálního roztoku a k podání dávkovací pipetou jsou uvedeny v příbalové informaci v „Návodu k použití“.

Po rekonstituci je perorální roztok čirý bezbarvý až čirý nažloutlý roztok.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/031

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. března 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 8. ledna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/2021

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