

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pradaxa 75 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 75 mg (ve formě dabigatrani etexilati mesilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolky s neprůhledným víčkem bílé barvy a neprůhledným tělem bílé barvy, velikosti 2, plněné nažloutlými peletami. Víčko tobolky je potištěné symbolem firmy Boehringer Ingelheim, tělo nápisem „R75“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Primární prevence žilní tromboembolie v ortopedii (pVTEp v ortopedii)

Pacienti po elektivní náhradě kolenního kloubu

Doporučená dávka přípravku Pradaxa je 220 mg jednou denně. Užívají se 2 tobolky po 110 mg. Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním jedné 110 mg tobolky, poté je nutno pokračovat 2 tobolkami jednou denně po celkovou dobu 10 dní.

Pacienti po elektivní náhradě kyčelního kloubu

Doporučená dávka přípravku Pradaxa je 220 mg jednou denně. Užívají se 2 tobolky po 110 mg. Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním jedné 110 mg tobolky, poté je nutno pokračovat 2 tobolkami jednou denně po celkovou dobu 28 - 35 dní.

U následujících skupin je doporučená denní dávka přípravku Pradaxa 150 mg, užívaná jednou denně ve formě 2 tobolek o síle 75 mg.

Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním jedné 75mg tobolky, poté je nutno pokračovat 2 tobolkami jednou denně po celkovou dobu 10 dní (náhrada kolenního kloubu) nebo 28 – 35 dní (náhrada kyčelního kloubu):

- Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu, CrCL 30-50 ml/min) [viz Porucha funkce ledvin (pVTEp v ortopedii)]

- Pacienti, kteří současně užívají verapamil, amiodaron, chinidin [viz Současné podávání přípravku Pradaxa se slabými až středně silnými inhibitory glykoproteinu P (P-gp), jako je amiodaron, chinidin nebo verapamil (*pVTEp v ortopedii*)]
- Pacienti ve věku 75 let nebo starší [viz Starší pacienti (*pVTEp v ortopedii*)]

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 (*pVTEp v ortopedii*):

U všech pacientů:

- Funkce ledvin by měla být zhodnocena výpočtem clearance kreatininu (CrCL) před zahájením léčby přípravkem Pradaxa, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (např. CrCL < 30 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). Pradaxa je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.
- Funkce ledvin by měla být také zhodnocena během léčby, pokud je podezření na pokles funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a v případě souběžné léčby určitými léčivými přípravky)

Během klinického vývoje přípravku Pradaxa byla ke zhodnocení funkce ledvin (CrCL v ml/min) používána metoda dle Cockcroft-Gaulta. Vzorec pro výpočet je následující:

- Pro kreatinin v $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{věk [roky]}) \times \text{tělesná hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ u žen})}{\text{sérový kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Pro kreatinin v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{věk [roky]}) \times \text{tělesná hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ u žen})}{72 \times \text{sérový kreatinin [mg/dl]}}$$

Tato metoda je doporučena při hodnocení CrCL u pacientů před zahájením a během léčby přípravkem Pradaxa.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin (*pVTEp v ortopedii*)

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

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30 - 50 ml/min) existuje pouze omezená klinická zkušenost. Tito pacienti by měli být léčeni s opatrností. Doporučená dávka je 150 mg jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg. (viz body 4.4 a 5.1).

*Současné podávání přípravku Pradaxa se slabými až středně silnými inhibitory glykoproteinu P (P-gp), jako je amiodaron, chinidin nebo verapamil (*pVTEp v ortopedii*)*

Dávku přípravku Pradaxa je nutno snížit na 150 mg (podávaných jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg) u pacientů, kteří užívají současně dabigatran-etexilát a amiodaron, chinidin nebo verapamil (viz body 4.4 a 4.5). V těchto případech je nutno užívat přípravek Pradaxa a zmíněné léčivé přípravky ve stejnou dobu.

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

Starší pacienti (pVTEp v ortopedii)

U starších pacientů (> 75 let) existuje pouze omezená klinická zkušenost. Tito pacienti by měli být léčeni s opatrností. Doporučená dávka je 150 mg jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg. (viz body 4.4 a 5.1).

Protože porucha funkce ledvin může být častá u starších pacientů (> 75 let), měla by být funkce ledvin zhodnocena výpočtem CrCL před zahájením léčby přípravkem Pradaxa, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min). Během léčby by měla být funkce ledvin také posouzena, pokud je pacient v takovém klinickém stavu, kde je podezření, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a souběžná léčba s určitými některými léčivými přípravky atd) (viz body 4.3, 4.4, a 5.2).

Porucha funkce jater (pVTEp v ortopedii)

Z klinických studií hodnotících prevenci žilní tromboembolie po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek horní hranice normálních hodnot (ULN). Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání přípravku Pradaxa nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2). Poruchy funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Tělesná hmotnost (pVTEp v ortopedii)

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 (pVTEp v ortopedii)

Podle dostupných klinických a farmakokinetických údajů není žádná úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Změna léčby (pVTEp v ortopedii)

Z léčby přípravkem Pradaxa na parenterální antikoagulační léčbu

S přechodem na parenterální antikoagulační léčbu se doporučuje vyčkat 24 hodin od podání poslední dávky přípravku Pradaxa (viz bod 4.5).

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu přípravkem Pradaxa

Přerušit podávání parenterálního antikoagulačního přípravku a začít podávat dabigatran-etexilát 0-2 hodiny před časem, na který připadá následující dávka alternativní léčby, nebo v době přerušení podávání v případě kontinuální léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem (UFH)) (viz bod 4.5).

Pediatriká populace (pVTEp v ortopedii)

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Pradaxa u pediatriké populace pro indikaci: primární prevence žilních tromboembolických příhod u pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.

Zapomenutá dávka (pVTEp v ortopedii)

Doporučuje se pokračovat se zbývajících denními dávkami dabigatran-etexilátu ve stejnou dobu následujícího dne.

Nesmí být podána dvojnásobná dávka jako náhrada zapomenuté dávky.

Způsob podání (pVTEp v ortopedii)

Přípravek Pradaxa může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Přípravek Pradaxa je třeba polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody, aby se usnadnil transport tobolky do žaludku.

Pacienti musí 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 tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1
- Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) (viz bod 4.2)
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Organické léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory 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. nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorální antikoagulancia (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.) kromě zvláštních situací, kdy dochází ke změně antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itrakonazolem a dronedaronem (viz bod 4.5)
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

Z kontrolovaných klinických studií hodnotících prevenci žilní tromboembolie po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek horní hranice normálních hodnot (ULN). Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání přípravku Pradaxa u těchto pacientů nedoporučuje.

Riziko krvácení

Dabigatran-etexilát musí být podáván opatrně u stavů se zvýšeným rizikem krvácení a v situacích, kdy jsou současně podávány léky ovlivňující hemostázu inhibicí agregace krevních destiček. Během léčby dabigatran-etexilátem může dojít ke krvácení v jakékoliv lokalizaci. Neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku musí vést k hledání zdroje krvácení.

Při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení, kdy je nutno rychle zrušit antikoagulační účinek dabigatranu, je k dispozici specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum) (viz bod 4.9).

Faktory, jako je snížená renální funkce (clearance kreatininu 30-50 ml/min), věk ≥ 75 let, nízká tělesná hmotnost (< 50 kg) nebo současné podávání slabých a středně silných inhibitorů glykoproteinu P (například amiodaronu, chinidinu nebo verapamilu), jsou spojeny se zvýšením plazmatické hladiny dabigatranu (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).

Současné užívání tikagreloru zvyšuje expozici vůči dabigatranu a může způsobit farmakodynamickou interakci, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.5).

Riziko gastrointestinálního krvácení zvyšuje podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA), klopidogrelu nebo nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID), stejně jako přítomnost esofagitidy, gastritidy nebo gastroesofageálního refluxu. K prevenci gastrointestinálního krvácení je možno zvážit podávání inhibitorů protonové pumpy.

Riziko krvácení může být zvýšené u pacientů, kteří jsou současně léčeni selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors) nebo selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI = selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors) (viz bod 4.5).

V průběhu léčby se doporučuje pečlivé klinické sledování (sledování, zda nedochází ke vzniku příznaků svědčících pro krvácení nebo anémii), zejména pokud se rizikové faktory kombinují (viz bod 5.1).

Tabulka 1 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení. Odkaz také na kontraindikace v bodě 4.3.

Tabulka 1: Faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení

Farmakodynamické a farmakokinetické faktory	Věk ≥ 75 let
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<p><u>Hlavní:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 – 50 ml/min) • současné podávání inhibitorů glykoproteinu P (některé inhibitory glykoproteinu P jsou kontraindikovány, viz bod 4.3 a 4.5) <p><u>Vedlejší:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nízká tělesná hmotnost (< 50 kg)
Farmakodynamické interakce	<ul style="list-style-type: none"> • ASA • NSAID • klopidogrel • SSRI nebo SNRI • jiné léky ovlivňující hemostázu
Onemocnění / lékařské výkony / zákroky, 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

Poruchy, 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 riziko-přínos. Přípravek Pradaxa je možné podávat, pouze pokud přínos převáží nad rizikem krvácení.

Při podávání přípravku Pradaxa obecně není nutno rutinně monitorovat antikoagulační účinek. Měření úrovně antikoagulace související s dabigatranem však může být užitečné pro vyvarování se nadměrně vysoké expozici dabigatranu v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů. Test INR je u pacientů léčených přípravkem Pradaxa nespolehlivý a byla hlášena falešně pozitivní zvýšení INR. Proto by test INR neměl být prováděn. Dilutovaný trombinový čas (dTT), ecarinový koagulační čas (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale tyto testy nejsou standardizovány a výsledky je nutno interpretovat s opatrností (viz bod 5.1).

Tabulka 2 uvádí hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough), které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení (viz bod 5.1)

Tabulka 2: Hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení

Test (hodnota při minimální koncentraci)	
dTT (ng/ml)	> 67
ECT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	údaje nejsou k dispozici
aPTT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 1,3
INR	neměl by být prováděn

Pacienti, u kterých dojde k akutnímu selhání ledvin, musí přípravek Pradaxa přestat užívat (viz bod 4.3).

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

Pokud dojde k závažnému krvácení, je nutno léčbu přerušit a vyšetřením zjistit zdroj krvácení (viz bod 4.9).

Léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení, by neměly být současně s přípravkem Pradaxa podávány nebo by měly být podávány s opatrností (viz bod 4.5).

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 (dilutovaný trombinový čas), ECT (ecarinový test) nebo aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) nepřesahujícími horní hranice normy (ULN) místních referenčních hodnot.

Interakce s induktory glykoproteinu P

Očekává se, že současné podávání dabigatran-etexilátu s induktory glykoproteinu P (jako je například rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin nebo fenytoin) povede ke snížení plazmatické koncentrace dabigatranu, a proto je třeba se mu vyhnout (viz body 4.5 a 5.2).

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 renální insuficiencí 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 přerušit. Pokud je nutno antikoagulační účinek přípravku Pradaxa rychle zrušit, je k dispozici specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum).

Zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu vystavuje pacienty riziku trombózy, které vyplývá z jejich základního onemocnění. Léčbu přípravkem Pradaxa lze znovu zahájit 24 hodin po podání přípravku Praxbind (idarucizumabum), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo adekvátní hemostázy.

Subakutní operace/výkony

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně přerušit. Pokud je to možné, měly by 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 přípravku Pradaxa 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, zvažte vysazení přípravku Pradaxa 2 – 4 dny před operací. Clearance dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí může trvat déle. To je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv výkonem.

Tabulka 3 shrnuje pravidla pro přerušování léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony.

Tabulka 3: Pravidla pro přerušování léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony

Funkce ledvin (CrCL v ml/min)	Odhadovaný poločas (v hodinách)	Podávání dabigatranu 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)

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 katetrů. Po odstranění katetru 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 by měla být po invazivní proceduře nebo chirurgickém výkonu zahájena co nejdříve, jakmile to umožní klinický stav a je dosaženo adekvátní hemostázy.

Pacienti s rizikem krvácení nebo pacienti s rizikem nadměrné expozice, zejména pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30 – 50 ml/min), musí 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

K dispozici jsou omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti dabigatranu u těchto pacientů, a proto musí být léčení s opatrností.

Operativní řešení zlomenin kyčelního kloubu

Neexistují údaje o podávání přípravku Pradaxa u pacientů podstupujících operativní řešení zlomenin kyčelního kloubu. Z tohoto důvodu se léčba nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antikoagulancia a inhibitory agregace trombocytů

Nejsou žádné nebo jen omezené zkušenosti s následující léčbou, která může zvýšit riziko krvácení při jejich souběžném podávání s přípravkem Pradaxa: antikoagulancia jako je nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny a deriváty heparinu (fondaparinux, desirudin), trombolytika a antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulancia (viz bod 4.3) a léčivé přípravky ovlivňující agregaci krevních destiček jako je GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfínpyrazon (viz bod 4.4).

Nefrakcionovaný heparin lze podávat v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz body 4.3).

Klopidogrel: Ve studii fáze I 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 $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry účinku dabigatranu či inhibice agregace trombocytů jako ukazatel účinku klopidogrelu zůstaly v podstatě beze změny při srovnání kombinované léčby s odpovídajícími monoterapiemi. Při nasycovací dávce 300 mg nebo 600 mg klopidogrelu se $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily asi o 30 – 40 % (viz bod 4.4).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): Účinek současného podávání dabigatran-etexilátu a ASA na riziko krvácení byl studován u pacientů s fibrilací síní ve studii fáze II, ve které bylo použito randomizovaného současného podávání ASA. Na základě analýzy logistické regrese, 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).

NSAID: Bylo prokázáno, že podávání nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků ke krátkodobé perioperační analgézii není spojeno se zvýšeným rizikem krvácení při společném podávání s dabigatran-etexilátem. Při chronickém podávání nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky zvýšily riziko krvácení přibližně o 50 % u dabigatran-etexilátu i warfarinu. Z tohoto důvodu se vzhledem k riziku krvácení zejména u NSAID s eliminačním poločasem delším než 12 hodin doporučuje pečlivě sledovat, zda se neobjeví známky krvácení (viz bod 4.4).

Nízkomolekulární hepariny (LMWH): Současné podávání LMWH jako je enoxaparin spolu s dabigatran-etexilátem nebylo specificky hodnoceno. Po přechodu z 3 dny trvajícího podávání enoxaparinu s.c. v dávce 40 mg jednou denně byla expozice vůči dabigatranu 24 hodin po poslední dávce enoxaparinu lehce nižší než expozice po podávání dabigatran-etexilátu samotného (po jednotlivé dávce 220 mg). Vyšší anti-FXa/FIIa aktivita byla pozorována po podání dabigatran-etexilátu s předlěčením enoxaparinem v porovnání s léčbou dabigatran-etexilátem samotným. Má se za to, že jde o následek léčby enoxaparinem a není to považováno za klinicky významné. Jiné testy koagulace ve vztahu k dabigatranu se předlěčením enoxaparinem významně nezměnily.

Interakce spojené s dabigatran-etexilátem a metabolickým profilem dabigatranu

Dabigatran-etexilát a 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.

Transportní interakce

Inhibitory glykoproteinu P

Dabigatran-etexilát je substrátem efluxního přenašeče P-gp. Očekává se, že současné podávání inhibitorů P-gp (jako je amiodaron, verapamil, chinidin, ketokonazol, dronedaron, klarithromycin a tikagrelor) povede ke zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu.

Pokud není jinak specificky popsáno, je při současném podávání dabigatranu spolu se silnými inhibitory P-gp nutné pacienta pečlivě klinicky sledovat (pro známky krvácení nebo anémie). S identifikací pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí dabigatranu může napomoci koagulační test (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Podávání následujících silných inhibitorů glykoproteinu P je kontraindikováno: systémové podávání ketokonazolu, cyklosporinu, itraconazolu a dronedaronu (viz bod 4.3). Souběžná léčba s takrolimem se nedoporučuje. U slabých až středně silných inhibitorů glykoproteinu P je nutná opatrnost (například u amiodaronu, posakonazolu, chinidinu, verapamilu a tikagreloru) (viz body 4.2 a 4.4).

Ketokonazol: Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu o 138 % a celkové hodnoty C_{max} dabigatranu o 135 %, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny o 153 %, respektive o 149 %. Čas do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace, terminální poločas a střední hodnota doby eliminace nebyly ketokonazolem ovlivněny (viz bod 4.4). Současné podávání se systémově podáváním ketokonazolem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Dronedaron: Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily hodnoty celkové $AUC_{0-\infty}$ respektive C_{max} dabigatranu asi 2,4násobně respektive 2,3násobně (+136 % respektive 125 %), a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně respektive 1,9násobně (+114 % a 87 %) po jednotlivé dávce 400 mg. Terminální poločas a renální clearance dabigatranu nebyly dronedaronem ovlivněny. Když byly jednotlivé respektive opakované dávky dronedaronu podávány 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu, zvýšení $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu bylo 1,3násobné respektive 1,6násobné. Současná léčba dronedaronem je kontraindikována.

Amiodaron: Při současném podávání přípravku Pradaxa spolu s jednorázovou perorální dávkou 600 mg amiodaronu se rozsah a rychlost vstřebávání amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA podstatně nezměnily. Plocha pod křivkou (AUC) dabigatranu se zvýšila asi o 60 %, jeho maximální koncentrace (C_{max}) asi o 50 %. Mechanismus interakce nebyl zcela objasněn. S ohledem na dlouhý poločas amiodaronu může potenciál pro lékovou interakci přetrvávat týdny po vysazení amiodaronu (viz body 4.2 a 4.4).

U pacientů, kterým je přípravek Pradaxa podáván k prevenci žilní tromboembolie po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu a kteří současně užívají dabigatran-etexilát a amiodaron, je nutno snížit dávku přípravku Pradaxa na 150 mg užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg (viz bod 4.2). Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s amiodaronem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Chinidin: Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou druhou hodinu až do celkové dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně tři za sebou jdoucí dny, 3. den buď

s chinidinem nebo bez něj. Při současném podávání s chinidinem se $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu zvýšila v průměru o 53 % a C_{max} dabigatranu o 56 % (viz body 4.2 a 4.4).

Dávkování léčivého přípravku Pradaxa je nutno u pacientů užívajících tento přípravek pro prevenci žilní tromboembolie po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, kteří jsou současně léčeni dabigatran-etexilátem a chinidinem, snížit na 150 mg užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg (viz bod 4.2). Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s chinidinem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Verapamil: Při současném perorálním podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s verapamilem, byly 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 C_{max} přibližně o 180 % a AUC asi o 150 %). Účinek se postupně snižoval po podání lékové formy s prodlouženým uvolňováním (zvýšení C_{max} zhruba o 90 % a AUC přibližně o 70 %) nebo po podání opakovaných dávek verapamilu (zvýšení C_{max} asi o 60 % a AUC asi o 50 %).

Pokud je dabigatran podáván spolu s verapamilem, je nutno pacienta pečlivě klinicky sledovat (pro známky krvácení nebo anémie). U pacientů s normální renální funkcí po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, kterým je podáván současně dabigatran-etexilát a verapamil, musí být dávka přípravku Pradaxa snížena na 150 mg užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, kterým je současně podáván dabigatran-etexilát a verapamil, je třeba zvážit snížení dávky přípravku Pradaxa na 75 mg denně (viz body 4.2 a 4.4). Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s verapamilem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Nebyla pozorována významná interakce, pokud byl verapamil podáván 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu (zvýšení C_{max} asi o 10 % a AUC asi o 20 %). Vysvětlením je úplná absorpce dabigatranu po 2 hodinách (viz bod 4.4).

Klarithromycin: Pokud byl klarithromycin podáván v dávce 500 mg dvakrát denně společně s dabigatran-etexilátem u zdravých dobrovolníků, bylo pozorováno zvýšení AUC přibližně o 19 % a C_{max} asi o 15 %, což nevyvolalo žádné obavy ohledně klinické bezpečnosti. Avšak u pacientů léčených dabigatranem nemůže být klinicky relevantní interakce vyloučena, pokud je dabigatran podáván v kombinaci s klarithromycinem. Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s klarithromycinem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Tikagrelor: Pokud byla jedna dávka 75 mg dabigatran-etexilátu podána současně s úvodní dávkou 180 mg tikagreloru, došlo ke zvýšení hodnoty AUC dabigatranu 1,73násobně a C_{max} 1,95násobně (+73 % respektive 95 %). Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně a 1,46násobně (+56% a 46%) u C_{max} . respektive AUC.

Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu) zvýšilo $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,49násobně (+49 %) a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,65násobně (+65 %) 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 $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu bylo sníženo na 1,27násobné (+27 %) a $C_{max,ss}$ dabigatranu na 1,23násobné (+23 %) 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 upravenou AUC_{τ,ss} dabigatranu 1,26násobně a C_{max,ss} dabigatranu 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.

Následně uvedené silné inhibitory glykoproteinu P nebyly klinicky hodnoceny, ale z výsledků *in vitro* lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu:
Itrakonazol a cyklosporin: podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).

In vitro bylo zjištěno, že takrolimus má podobnou míru inhibičního účinku na glykoprotein P, jako byla pozorována u itrakonazolu a cyklosporinu. Dabigatran-etexilát nebyl klinicky studován společně s takrolimem. Omezená klinická data s dalším substrátem glykoproteinu P (everolimus) však naznačují, že inhibice glykoproteinu P takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů glykoproteinu P. Na základě těchto dat se souběžná léčba s takrolimem nedoporučuje.

Posakonazol také inhibuje glykoprotein P do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání přípravku Pradaxa s posakonazolem je nutná opatrnost.

Induktory glykoproteinu P

Očekává se, že současné podávání induktoru P-gp (jako je rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin nebo fenytoin) bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu a je třeba se mu vyhnout (viz body 4.4 a 5.2).

Rifampicin: Předcházející podávání rifampicinu jako zkušebního induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou plazmatickou koncentraci dabigatranu o 65,5 % a celkovou expozici vůči dabigatranu o 67 %. Po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil a v důsledku toho se 7. den od vysazení rifampicinu expozice vůči dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebyl pozorován žádný další nárůst biologické dostupnosti.

Další léčivé přípravky ovlivňující glykoprotein P

Inhibitory proteáz včetně je ritonaviru, jeho kombinací s jinými inhibitory proteáz mají vliv na glykoprotein P (inhibiční nebo indukční). Nebyly hodnoceny, a proto se jejich současné podávání s přípravkem Pradaxa nedoporučuje.

Substrát glykoproteinu P

Digoxin: Ve studii provedené u 24 zdravých dobrovolníků byl přípravek Pradaxa podáván spolu s digoxinem. Nebyly zjištěny žádné změny hladin digoxinu a žádné klinicky významné změny hladin dabigatranu.

Souběžná léčba selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)

Ve studii RE-LY zvyšovaly SSRI a SNRI riziko krvácení ve všech léčebných skupinách.

Žaludeční pH

Pantoprazol: Při současném podávání přípravku Pradaxa spolu s pantoprazolem bylo pozorováno přibližně 30% snížení plochy pod křivkou plazmatické koncentrace dabigatranu v závislosti na čase. Spolu s přípravkem Pradaxa byly v klinických studiích podávány vedle pantoprazolu i jiné inhibitory protonové pumpy (PPI) a nezdá se, že by současné podávání PPI snižovalo účinnost přípravku Pradaxa.

Ranitidin: Současné podávání přípravku Pradaxa spolu s ranitidinem nemělo žádný klinicky významný účinek na rozsah vstřebávání dabigatranu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

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

Těhotenství

O užívání dabigatran-etexilátu během těhotenství je k dispozici jen omezené množství údajů. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Přípravek Pradaxa nesmí být podáván během těhotenství, pokud není jeho podávání zcela nezbytné.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku dabigatranu na kojence během kojení. Kojení by se mělo při léčbě přípravkem Pradaxa přerušit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u člověka.

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 hladinu ve srovnání s pacienty). 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 hladinu ve srovnání s pacienty), 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 hladině 4násobně vyšší než hladiny pozorované u pacientů).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pradaxa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V 6 studiích prevence VTE s aktivní kontrolou bylo léčeno celkem 10 795 pacientů alespoň jednou dávkou tohoto léčivého přípravku. Z nich bylo 6684 pacientů léčeno přípravkem Pradaxa v denní dávce 150 mg nebo 220 mg.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je krvácení, které nastalo celkem přibližně u 14 % pacientů; frekvence závažného krvácení (včetně krvácení z rány) je menší než 2 %.

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky rozdělené podle názvů tříd orgánových systémů (TOS) a frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů / Preferovaný název	
Poruchy krve a lymfatického systému	
Snížení koncentrace hemoglobinu	Časté
Anémie	Méně časté
Snížení hematokritu	Méně časté
Trombocytopenie	Vzácné
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné
Angioedém	Vzácné
Kopřivka	Vzácné
Vyrážka	Vzácné
Svědění	Vzácné
Bronchospasmus	Není známo
Poruchy nervového systému	
Intrakraniální krvácení	Vzácné
Cévní poruchy	
Hematom	Méně časté
Krvácení z rány	Méně časté
Krvácení	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Epistaxe	Méně časté
Hemoptýza	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	
Gastrointestinální krvácení	Méně časté
Rektální krvácení	Méně časté
Krvácení z hemoroidů	Méně časté
Průjem	Méně časté
Nauzea	Méně časté
Zvracení	Méně časté
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Vzácné
Zánět žaludku a jícnu	Vzácné
Gastroesofageální reflux	Vzácné
Bolest břicha	Vzácné
Dyspepsie	Vzácné
Dysfagie	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
Abnormální jaterní funkce/abnormální hodnoty funkčních jaterních testů	Časté
Zvýšená hodnota alaninaminotransferázy	Méně časté
Zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy	Méně časté
Zvýšení jaterních enzymů	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Kožní krvácení	Méně časté

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Hemartros	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě injekčního vpichu	Vzácné
Krvácení v místě katetru	Vzácné
Výtok s příměsí krve	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Traumatické krvácení	Méně časté
Hematom po zákroku	Méně časté
Krvácení po zákroku	Méně časté
Výtok po zákroku	Méně časté
Sekrece z rány	Méně časté
Krvácení v místě incize	Vzácné
Pooperační anémie	Vzácné
Chirurgické a léčebné postupy	
Drenáž rány	Vzácné
Drenáž po zákroku	Vzácné

Krvácení

Tabulka 5 ukazuje počet pacientů (%) s nežádoucím účinkem krvácení během léčebného období při prevenci žilní tromboembolie ve dvou pivotních klinických studiích, uvedený podle podané dávky.

Tabulka 5: Počet pacientů (%) s nežádoucím účinkem krvácení

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

Definice nežádoucího účinku závažné krvácení ve studiích RE-NOVATE a RE-MODEL byla následující:

- fatální krvácení
- klinicky zjevné krvácení, které se vyskytlo nad očekávaný rozsah krvácení a které bylo spojené s dalším poklesem hemoglobinu o ≥ 20 g/l (odpovídá 1,24 mmol/l) oproti očekávání
- klinicky zjevné krvácení, které se vyskytlo nad očekávaný rozsah krvácení a které vedlo k transfúzi dalších ≥ 2 jednotek erytrocytární masy nebo celé krve navíc oproti očekávání
- symptomatické retroperitoneální, intrakraniální, nitrooční nebo intraspinalní krvácení
- krvácení vyžadující ukončení léčby
- krvácení vedoucí k reoperaci

Objektivní testování bylo nutné v případě retroperitoneálního krvácení (ultrazvukem nebo počítačovou tomografií - CT) a při intrakraniálním a intraspinalním krvácení (CT nebo zobrazením magnetickou rezonancí).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Dávky dabigatran-etexilátu 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 dovolí 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 přípravkem Pradaxa. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza. V závislosti na klinické situaci a podle úvahy ošetřujícího lékaře se zajistí vhodná podpůrná léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada krevního objemu.

Pro situace, které vyžadují rychlé zrušení antikoagulačního účinku přípravku Pradaxa, je dostupný specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum), který antagonizuje farmakodynamický účinek přípravku Pradaxa (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. Pozornost je třeba věnovat také podání koncentrátů krevních destiček v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregancia. Veškerá symptomatická léčba musí být podána dle zvážení lékaře.

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

Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích (viz bod 5.2).

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 také volný trombin, trombin navázaný na fibrin a trombinem navozenou agregaci krevních destiček.

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, kterou 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 vysoké hodnoty aPTT o tom, že je pacient antikoagulován.

Obecně lze předpokládat, že tato měření antikoagulační aktivity mohou odrážet hladiny dabigatranu a mohou 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 2), je považováno za situaci spojenou se zvýšeným rizikem krvácení.

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

Ve studii určené k provedení výlučně u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CrCL 30-50 ml/min) léčených dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg denně, byl geometrický průměr minimální koncentrace dabigatranu měřené na konci dávkového intervalu průměrně 47,5 ng/ml, s rozsahem 29,6 - 72,2 ng/ml (rozsah 25. - 75. percentilu).

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Etnický původ

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany.

Klinické studie prevence žilní tromboembolie (VTE) po operacích s náhradou velkých kloubů

Ve dvou rozsáhlých dvojité zaslepených randomizovaných studiích k potvrzení dávky s paralelním uspořádáním skupin dostávali pacienti podstupující elektivní velké ortopedické operace (v jedné studii šlo o náhradu kolenního kloubu, ve druhé o náhradu kloubu kyčelního) přípravek Pradaxa 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.

Ve studii RE-MODEL (s náhradou kolenního kloubu) trvala léčba 6–10 dní, ve studii RE-NOVATE (s náhradou kyčelního kloubu) 28–35 dní. Celkový počet léčených pacientů byl 2076 (koleno), respektive 3494 (kyčel).

Primárním cílovým parametrem v obou studiích byla kombinace celkového počtu žilních tromboembolií (včetně plicní embolie, proximální a distální hluboké žilní trombózy, symptomatické či asymptomatické, zjištěné rutinní venografií) a mortality z jakékoliv příčiny.

Sekundárním cílovým parametrem, který je považován za klinicky významnější, byla kombinace významných/velkých 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 přípravku Pradaxa v dávce 220 mg a 150 mg byl statisticky non-inferiorní než účinek enoxaparinu, pokud jde o celkový počet žilních tromboembolií a mortalitu ze všech příčin. Bodový odhad výskytu významných/velkých žilních tromboembolií a mortality spojené s žilní tromboembolií byl u dávky 150 mg mírně horší než u enoxaparinu (tabulka 6). Lepší výsledky byly pozorovány u dávky 220 mg, u které byl bodový odhad výskytu významných žilních tromboembolií mírně lepší než u enoxaparinu (tabulka 6).

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 (5539 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 významných/velkých žilních tromboembolií a mortality spojené s žilními tromboemboliemi byly homogenní, pokud jde o primární cílový parametr účinnosti, a jsou uvedeny v tabulce 6.

Údaje týkající se cílového parametru celkového počtu žilních tromboembolií a mortality ze všech příčin jsou uvedeny v tabulce 7.

Údaje týkající se posuzovaných cílových parametrů závažného krvácení jsou uvedeny níže v tabulce 8.

Tabulka 6: Analýza významné/velké VTE a mortality spojené s VTE během léčebného období ve studiích ortopedických operací RE-MODEL a RE-NOVATE.

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

Tabulka 7: Analýza celkového počtu VTE a mortality ze všech příčin během léčebného období ve studiích ortopedických operací RE-MODEL a RE-NOVATE

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

Tabulka 8: Závažné krvácivé příhody (VKP) individuálně podle druhu léčby ve studiích RE-MODEL a RE-NOVATE

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatrické populace v indikaci prevence tromboembolických příhod (pro informace k použití v pediatrii viz bod 4.2).

Klinické studie 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 časně 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 časně 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).

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 přípravku Pradaxa byla přibližně 6,5 %.

Po perorálním podání přípravku Pradaxa u zdravých dobrovolníků 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 gastrointestinálního traktu a vliv chirurgického výkonu, a to bez závislosti 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.

Biologická dostupnost po perorálním podání může být zvýšena o 75% po podání jedné dávky a o 37 % v rovnovážném stavu ve srovnání s referenční tobolkou, pokud jsou pelety přijímány bez HPMC (hydroxypropylmethylcelulosa) obalu tobolky. Proto by celistvost HPMC tobolky měla být vždy v klinické praxi zachována, aby se zabránilo nežádoucímu zvýšení biologické dostupnosti dabigatran-etexilátu. Proto musí být pacienti upozorněni, aby tobolky neotevírali a neužívali pelety samotné (např. nasypané do jídla nebo do nápoje) (viz bod 4.2).

Distribuce

U lidí 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.

C_{max} a plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v čase byly úměrné dávce. Plazmatické koncentrace dabigatranu vykazaly biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 11 hodin u zdravých dobrovolníků vyššího věku. Po opakovaném podání byl pozorován terminální poločas okolo 12-14 hodin. Poločas nebyl závislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, což ukazuje tabulka 9.

Biotransformace

Metabolismus a vylučování dabigatranu bylo hodnoceno po podání jednotlivé intravenózní dávky radioaktivně značeného dabigatranu u zdravých dobrovolníků mužského pohlaví. Po podání nitrožilní dávky byla radioaktivita spojená s dabigatranem vylučována zejména do moči (85 %). Fekální exkrece tvořila 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.

Zvláštní skupiny pacientů

Insuficience ledvin

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

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

Tabulka 9: Poločas celkového dabigatranu u zdravých jedinců a jedinců s poruchou funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace (CrCL) [ml/min]	g průměr (gCV%; rozpětí) poločas [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Kromě toho byla expozice dabigatranu (nejnižší a nejvyšší hodnota) hodnocena v prospektivní, otevřené, randomizované farmakokinetické studii u pacientů s NVFS se závažnou 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 s rychlostí průtoku dialyzačního roztoku 700 ml/min po dobu čtyř hodin a s krevním průtokem buď 200 ml/min nebo 350-390 ml/min. To vedlo k odstranění 50 % až 60 % koncentrace dabigatranu. Množství léku odstraněného dialýzou je úměrné rychlosti krevního průtoku až k hodnotě rychlosti krevního průtoku 300 ml/min.

Antikoagulační aktivita dabigatranu klesla s klesajícími plazmatickými koncentracemi a FK/FD (farmakokineticko-farmakodynamický) vztah nebyl procedurou ovlivněn.

Starší pacienti

Studie farmakokinetiky fáze I provedené specificky u pacientů ve vyšším věku prokázaly zvýšení AUC o 40 až 60 % a zvýšení C_{max} o více než 25 % ve srovnání s mladými jedinci. Vliv věku na expozici vůči 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 vůči dabigatranu u 12 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 pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg ve srovnání s pacienty o hmotnosti 50-100 kg. Většina jedinců (80,8 %) spadala do hmotnostní kategorie od 50 kg do 100 kg a v této skupině nebyly zjištěny zjevné rozdíly (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s hmotností 50 kg a méně jsou k dispozici omezené klinické údaje.

Pohlaví

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

Etnický původ

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany, pokud jde o farmakokinetiku a farmakodynamiku dabigatranu.

Farmakokinetické interakce

Substrátem efluxní pumpy glykoproteinu P je proléčivo dabigatran-etexilát, ale ne dabigatran. Proto bylo hodnoceno současné podávání spolu s inhibitory efluxního přenašeče P-gp (amiodaronem, verapamilem, klarithromycinem, chinidinem, dronedaronem, tikagrelorem a ketokonazolem) a s jeho induktory (rifampicinem) (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

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 nidací a zvýšení prenatální ztráty při dávce 70 mg/kg (5násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek). Při dávkách, které byly pro matky toxické (5násobek až 10násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení tělesné hmotnosti plodů a snížení jejich životaschopnosti spolu se zvýšením variací plodů. V prenatální a postnatální studii bylo pozorováno zvýšení mortality plodu při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické expoziční hladině 4násobně vyšší než hladina pozorovaná u pacientek).

V celoživotních studiích toxicity u potkanů a myší nebyl nalezen žádný důkaz pro onkogenní potenciál dabigatranu až do maximálních dávek 200 mg/kg.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolky

- Kyselina vinná
- Arabská klovatina
- Hypromelosa
- Dimetikon 350
- Mastek
- Hyprolosa

Obal tobolky

- Karagenan
- Chlorid draselný
- Oxid titaničitý
- Hypromelosa

Černý potiskový inkoust

- Šelak
- Černý oxid železitý (E172)
- Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr a lahvička: 3 roky

Po otevření lahvičky je nutno léčivý přípravek spotřebovat do 4 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr

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

Lahvička

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 10 x 1, 30 x 1 nebo 60 x 1 tvrdou tobolku v perforovaných hliníkových jednodávkových blistrech. Dále i krabičky obsahující 6 blistrů (60 x 1) v perforovaných hliníkových jednodávkových bílých blistrech.

Polypropylenová lahvička se šroubovacím uzávěrem obsahuje 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při užívání tobolek přípravku Pradaxa z blistru dodržujte prosím následující pokyny:

- Jednodávkový blister má být oddělen z celého blistru podél perforační linie.
- Fólie na zadní straně blistru má být sloupnuta a tobolka vyjmuta.
- Neprotlačujte tvrdé tobolky přes fólii blistru.
- Neodstraňujte fólii blistru dříve, než je nutné tvrdou tobolku užít.

Při užívání tvrdé tobolky z lahvičky mají být dodržovány následující pokyny:

- Pro otevření stlačte víčko a otočte jím.
- Po vyjmutí tobolky je třeba ihned vrátit víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřít.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004
EU/1/08/442/017

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. března 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 17. ledna 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 110 mg (ve formě dabigatrani etexilati mesilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolky s neprůhledným víčkem světle modré barvy a neprůhledným tělem světle modré barvy, velikosti 1, plněné nažloutlými peletami. Víčko tobolky je potištěné symbolem firmy Boehringer Ingelheim, tělo nápisem „R110“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární prevence žilních tromboembolických příhod 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 (NVFS), 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 \geq II); diabetes mellitus; hypertenze.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Primární prevence žilní tromboembolie v ortopedii (pVTEp v ortopedii)

Pacienti po elektivní náhradě kolenního kloubu

Doporučená dávka přípravku Pradaxa je 220 mg jednou denně. Užívají se 2 tobolky po 110 mg. Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním jedné 110 mg tobolky, poté je nutno pokračovat 2 tobolekami jednou denně po celkovou dobu 10 dní.

Pacienti po elektivní náhradě kyčelního kloubu

Doporučená dávka přípravku Pradaxa je 220 mg jednou denně. Užívají se 2 tobolky po 110 mg. Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním jedné 110 mg tobolky, poté je nutno pokračovat 2 tobolekami jednou denně po celkovou dobu 28 - 35 dní.

U následujících skupin je doporučena denní dávka přípravku Pradaxa 150 mg, užívaná jednou denně ve formě 2 tobolek o síle 75 mg.

Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním jedné 75mg tobolky, poté je nutno pokračovat 2 tobolkami jednou denně po celkovou dobu 10 dní (náhrada kolenního kloubu) nebo 28 – 35 dní (náhrada kyčelního kloubu):

- Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu, CrCL 30-50 ml/min) [*viz Porucha funkce ledvin (pVTEp v ortopedii)*]
- Pacienti, kteří současně užívají verapamil, amiodaron, chinidin [*viz Současné podávání přípravku Pradaxa se slabými až středně silnými inhibitory glykoproteinu P (P-gp), jako je amiodaron, chinidin nebo verapamil (pVTEp v ortopedii)*]
- Pacienti ve věku 75 let nebo starší [*viz Starší pacienti (pVTEp v ortopedii)*]

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 (*pVTEp v ortopedii*):

U všech pacientů:

- Funkce ledvin by měla být zhodnocena výpočtem clearance kreatininu (CrCL) před zahájením léčby přípravkem Pradaxa, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (např. CrCL < 30 ml/min) (*viz body 4.3, 4.4 a 5.2*). Pradaxa je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.
- Funkce ledvin by měla být také zhodnocena během léčby, pokud je podezření na pokles funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a v případě souběžné léčby určitými léčivými přípravky)

Během klinického vývoje přípravku Pradaxa byla ke zhodnocení funkce ledvin (CrCL v ml/min) používána metoda dle Cockcroft-Gaulta (*viz bod 4.2 Pradaxa 75 mg*)

Tato metoda je doporučena při hodnocení CrCL u pacientů před zahájením a během léčby přípravkem Pradaxa.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin (*pVTEp v ortopedii*)

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min) je léčba přípravkem Pradaxa kontraindikována (*viz bod 4.3*).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30 - 50 ml/min) existuje pouze omezená klinická zkušenost. Tito pacienti by měli být léčeni s opatrností. Doporučená dávka je 150 mg jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg. (*viz body 4.4 a 5.1*).

Současné podávání přípravku Pradaxa se slabými až středně silnými inhibitory glykoproteinu P (P-gp), jako je amiodaron, chinidin nebo verapamil (*pVTEp v ortopedii*)

Dávku přípravku Pradaxa je nutno snížit na 150 mg (podávaných jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg) u pacientů, kteří užívají současně dabigatran-etexilát a amiodaron, chinidin nebo verapamil (*viz body 4.4 a 4.5*). V těchto případech je nutno užívat přípravek Pradaxa a zmíněné léčivé přípravky ve stejnou dobu.

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

Starší pacienti (pVTEp v ortopedii)

U starších pacientů (> 75 let) existuje pouze omezená klinická zkušenost. Tito pacienti by měli být léčeni s opatrností. Doporučená dávka je 150 mg jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg. (viz body 4.4 a 5.1).

Protože porucha funkce ledvin může být častá u starších pacientů (> 75 let), měla by být funkce ledvin zhodnocena výpočtem CrCL před zahájením léčby přípravkem Pradaxa, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min). Během léčby by měla být funkce ledvin také posouzena, pokud je pacient v takovém klinickém stavu, u kterého je podezření, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a souběžná léčba s určitými léčivými přípravky atd) (viz body 4.3, 4.4, a 5.2).

Porucha funkce jater (pVTEp v ortopedii)

Z klinických studií hodnotících prevenci žilní tromboembolie po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek horní hranice normálních hodnot (ULN). Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání přípravku Pradaxa nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2). Poruchy funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Tělesná hmotnost (pVTEp v ortopedii)

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 (pVTEp v ortopedii)

Podle dostupných klinických a farmakokinetických údajů není žádná úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Změna léčby (pVTEp v ortopedii)

Z léčby přípravkem Pradaxa na parenterální antikoagulační léčbu

S přechodem na parenterální antikoagulační léčbu se doporučuje vyčkat 24 hodin od podání poslední dávky přípravku Pradaxa (viz bod 4.5).

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu přípravkem Pradaxa

Přerušit podávání parenterálního antikoagulačního přípravku a začít podávat dabigatran-etexilát 0-2 hodiny před časem, na který připadá následující dávka alternativní léčby, nebo v době přerušení podávání v případě kontinuální léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem (UFH)) (viz bod 4.5).

Pediatrická populace (pVTEp v ortopedii)

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Pradaxa u pediatrické populace pro indikaci: primární prevence žilních tromboembolických příhod u pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.

Zapomenutá dávka (pVTEp v ortopedii)

Doporučuje se pokračovat se zbývajících denními dávkami dabigatran-etexilátu ve stejnou dobu následujícího dne.

Nesmí být podána dvojnásobná dávka jako náhrada zapomenuté dávky.

Dávkování (SPAF, DVT/PE)

Prevence cévních mozkových příhod a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)

Doporučená denní dávka přípravku Pradaxa je 300 mg, která se užívá ve formě jedné tablety po 150 mg dvakrát denně. Léčba musí být dlouhodobá.

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

Doporučená denní dávka přípravku Pradaxa je 300 mg, která se užívá ve formě jedné 150 mg tablety dvakrát denně následující po léčbě parenterálním antikoagulačním přípravkem, která trvala nejméně 5 dní. Délku léčby je nutno stanovit individuálně po pečlivém posouzení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4). Krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) musí být zdůvodněno přítomností přechodných rizikových faktorů (například nedávným chirurgickým výkonem, traumatem, imobilizací), delší trvání léčby musí být zdůvodněno trvale přítomnými rizikovými faktory nebo diagnózou idiopatické DVT či PE.

SPAF, DVT/PE

Pro následující skupiny je doporučená denní dávka přípravku Pradaxa 220 mg ve formě jedné tablety o síle 110 mg dvakrát denně:

- Pacienti ve věku 80 let nebo vyšším
- Pacienti, kteří současně užívají verapamil

Pro následující skupiny by měla být zvolena denní dávka přípravku Pradaxa 300 mg nebo 220 mg na základě individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení:

- Pacienti ve věku 75-80 let
- Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin
- Pacienti s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem
- Ostatní pacienti se zvýšeným rizikem krvácení

U indikace DVT/PE je doporučení pro užívání přípravku Pradaxa 220 mg ve formě jedné tablety o síle 110 mg dvakrát denně založeno na farmakokinetických a farmakodynamických analýzách a nebylo zkoumáno v tomto klinickém prostředí.

Viz dále níže a body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2.

Pacienti musí být poučeni, aby se v případě nesnášenlivosti dabigatranu, 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 prevenci a léčbě DVT/PE.

Starší pacienti (SPAF, DVT/PE)

Pacienti ve věku 75 až 80 let mají být léčeni denní dávkou 300 mg užívanou ve formě jedné tablety po 150 mg dvakrát denně. Podle rozhodnutí lékaře lze individuálně zvážit dávku 220 mg užívanou ve

formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně pokud je riziko tromboembolie nízké a riziko krvácení vysoké (viz bod 4.4).

Pacienti ve věku 80 let nebo vyšším musí být léčeni denní dávkou 220 mg užívanou ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně z důvodu zvýšeného rizika krvácení u této populace.

Protože porucha funkce ledvin může být častá u starších pacientů (> 75 let), měla by být funkce ledvin zhodnocena výpočtem CrCL před zahájením léčby přípravkem Pradaxa, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min). U pacientů léčených přípravkem Pradaxa by měla 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. hypovolémie, dehydratace a souběžná léčba s určitými léčivými přípravky atd) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s rizikem krvácení (SPAF, DVT/PE)

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 prospěchu a rizika u jednotlivých pacientů. Při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí vůči dabigatranu mohou napomoci koagulační testy (viz bod 4.4). Pokud je zjištěna nadměrná expozice vůči dabigatranu u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, doporučuje se podávání dávky 220 mg užívané ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně. Pokud dojde ke klinicky významnému krvácení, je nutno léčbu přerušit.

U jedinců s gastritidou, esofagitidou nebo s gastroesofageálním refluxem lze zvážit podávání dávky 220 mg užívané ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně z důvodu zvýšeného rizika závažného gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Zhodnocení funkce ledvin (SPAF, DVT/PE):

U všech pacientů:

- Funkce ledvin by měla být zhodnocena výpočtem clearance kreatininu (CrCL) před zahájením léčby přípravkem Pradaxa, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (např. CrCL < 30 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). Pradaxa je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.
- Funkce ledvin by měla být také zhodnocena během léčby, pokud je podezření na pokles funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a v případě souběžné léčby určitými léčivými přípravky)

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

- Během léčby přípravkem Pradaxa by měla být funkce ledvin zhodnocena nejméně jednou ročně nebo častěji podle potřeby v určitých klinických situacích, kdy je podezření na snížení nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a v případě souběžné léčby určitými léčivými přípravky)

Během klinického vývoje přípravku Pradaxa byla ke zhodnocení funkce ledvin (CrCL v ml/min) používána metoda dle Cockcroft-Gaulta (viz bod 4.2 Pradaxa 75 mg).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin (SPAF, DVT/PE)

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

Není nutná žádná úprava dávky u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CrCL 50 až \leq 80 ml/min). Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30 - 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Pradaxa také 300 mg užívaná ve formě jedné tablety po 150 mg dvakrát denně. U pacientů s vysokým rizikem krvácení je však třeba zvážit snížení dávky přípravku Pradaxa na 220 mg užívaných ve formě jedné tablety po 110 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pečlivý klinický dohled.

Současné podávání přípravku Pradaxa se slabými až středně silnými inhibitory glykoproteinu P (P-pg), jako je amiodaron, chinidin nebo verapamil (SPAF, DVT/PE)

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

Dávkování je třeba snížit na dávku 220 mg užívanou ve formě jedné tablety po 110 mg dvakrát denně u pacientů, kteří současně užívají dabigatran-etexilát a verapamil (viz body 4.4 a 4.5). V tomto případě by měl být přípravek Pradaxa a verapamil užívány ve stejnou dobu.

Tělesná hmotnost (SPAF, DVT/PE)

Podle dostupných klinických a farmakokinetických údajů není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2), ale doporučuje se pečlivý klinický dohled u pacientů s tělesnou hmotností $<$ 50 kg (viz bod 4.4).

Pohlaví (SPAF, DVT/PE)

Podle dostupných klinických a farmakokinetických údajů není potřeba žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater (SPAF, DVT/PE)

Z hlavních klinických studií byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek horní hranice normálních hodnot (ULN). Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání přípravku Pradaxa nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2). Poruchy funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Změna léčby (SPAF, DVT/PE)

Z léčby přípravkem Pradaxa na parenterální antikoagulační léčbu

Doporučuje se počkat 12 hodin od podání poslední dávky před přechodem z dabigatran-etexilátu na parenterální antikoagulační léčbu (viz bod 4.5).

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu přípravkem Pradaxa

Přerušit podávání parenterálního antikoagulačního přípravku a začít podávat dabigatran-etexilát 0-2 hodiny před časem, na který připadá následující dávka při alternativní léčbě, nebo v čase ukončení léčby v případě pokračující léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem) (viz bod 4.5).

Z léčby přípravkem Pradaxa na antagonistu vitamínu K (VKA)

Léčbu pomocí antagonisty vitamínu K je nutno zahájit podle úrovně CrCL následujícím způsobem:

- CrCL \geq 50 ml/min: zahájit podávání VKA 3 dny před vysazením dabigatran-etexilátu
- CrCL \geq 30 - $<$ 50 ml/min: zahájit podávání VKA 2 dny před vysazením dabigatran-etexilátu

Protože přípravek Pradaxa může zvýšit INR, hodnota INR bude lépe odrážet účinek antagonistů vitamínu K (VKA) teprve poté, co bylo podávání přípravku Pradaxa zastaveno na dobu nejméně 2 dní. Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.

Z antagonisty vitamínu K (VKA) na léčbu přípravkem Pradaxa

Podávání antagonistů vitamínu K je nutno ukončit. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile hodnota INR (International Normalized Ratio) je < 2,0.

Kardioverze (SPAF, DVT/PE)

Léčbu dabigatran-etexilátem není nutno přerušovat z důvodu kardioverze.

Katetrizační ablace u fibrilace síní (SPAF)

Nejsou dostupné žádné údaje pro léčbu přípravkem Pradaxa 110 mg dvakrát denně.

Pediatrická populace (SPAF, DVT/PE)

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Pradaxa u pediatrické populace pro indikaci: prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVFS.

Pediatrická populace (DVT/PE)

Bezpečnost a účinnost přípravku Pradaxa u dětí ve věku od narození do 18 let dosud nebyla stanovena. V současné době dostupná data jsou popsána v bodech 4.8 a 5.1, ale nelze podat žádné doporučení, pokud jde o dávkování a způsob podávání.

Zapomenutá dávka (SPAF, DVT/PE)

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

Nesmí být podána dvojnásobná dávka jako náhrada zapomenuté dávky.

Způsob podání (pVTEp v ortopedii, SPAF, DVT/PE)

Přípravek Pradaxa může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Přípravek Pradaxa je třeba polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody, aby se usnadnil transport tobolky do žaludku.

Pacienti musí 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 tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1
- Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min) (viz bod 4.2)
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Organické léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory 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 antikoagulanty např. nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorální

antikoagulancia (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.) kromě zvláštních situací, kdy dochází ke změně antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).

- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem a dronedaronem (viz bod 4.5)
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

Z hlavních klinických studií byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek horní hranice normálních hodnot (ULN). Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání přípravku Pradaxa nedoporučuje.

Riziko krvácení

Dabigatran-etexilát musí být podáván opatrně u stavů se zvýšeným rizikem krvácení a v situacích, kdy jsou současně podávány léky ovlivňující hemostázu inhibicí agregace krevních destiček. Během léčby dabigatran-etexilátem může dojít ke krvácení v jakékoliv lokalizaci. Neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku musí vést k hledání zdroje krvácení.

Při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení, kdy je nutno rychle zrušit antikoagulační účinek dabigatranu, je k dispozici specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum) (viz bod 4.9).

Faktory, jako je snížená renální funkce (clearance kreatininu 30-50 ml/min), věk ≥ 75 let, nízká tělesná hmotnost (< 50 kg) nebo současné podávání slabých až středně silných inhibitorů glykoproteinu P (například amiodaronu, chinidinu nebo verapamilu), jsou spojeny se zvýšením plazmatické hladiny dabigatranu (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).

Současné užívání tikagreloru zvyšuje expozici vůči dabigatranu a může způsobit farmakodynamickou interakci, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.5).

Ve studii prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS, byl dabigatran-etexilát spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních krvácení, které bylo statisticky významné při podávání dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně. Toto zvýšení rizika bylo pozorováno u starších pacientů (ve věku 75 let a starších). Riziko gastrointestinálního krvácení zvyšuje podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA), klopidogrelu nebo nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID), stejně jako přítomnost esofagitidy, gastritidy nebo gastroesofageálního refluxu. U těchto pacientů s fibrilací síní je třeba zvážit dávku 220 mg dabigatranu, podávanou ve formě 1 tobolky po 110 mg dvakrát denně a dodržovat dávkování doporučené v bodě 4.2. K prevenci gastrointestinálního krvácení je možno zvážit podávání inhibitorů protonové pumpy.

Riziko krvácení může být zvýšené u pacientů, kteří jsou současně léčeni selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors) nebo selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI = selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors) (viz bod 4.5).

V průběhu léčby se doporučuje pečlivé klinické sledování (sledování, zda nedochází ke vzniku příznaků svědčících pro krvácení nebo anémii), zejména pokud se rizikové faktory kombinují (viz bod 5.1).

Tabulka 1 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení. Odkaz také na kontraindikace v bodě 4.3.

Tabulka 1: Faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení

Farmakodynamické a farmakokinetické faktory	<u>Věk ≥ 75 let</u>
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<p><u>Hlavní:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 – 50 ml/min) • současné podávání inhibitorů glykoproteinu P (některé inhibitory glykoproteinu P jsou kontraindikovány, viz bod 4.3 a 4.5) <p><u>Vedlejší:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nízká tělesná hmotnost (< 50 kg)
Farmakodynamické interakce	<ul style="list-style-type: none"> • ASA • NSAID • klopidogrel • SSRI nebo SNRI • jiné léky ovlivňující hemostázu
Onemocnění / lékařské výkony / zákroky, 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

Poruchy, 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 riziko-přínos. Přípravek Pradaxa je možné podávat, pouze pokud přínos převáží nad rizikem krvácení.

Při podávání přípravku Pradaxa obecně není nutno rutinně monitorovat antikoagulační účinek. Měření úrovně antikoagulace související s dabigatranem však může být užitečné pro vyvarování se nadměrně vysoké expozici dabigatranu v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů. Test INR je u pacientů léčených přípravkem Pradaxa nespolehlivý a byla hlášena falešně pozitivní zvýšení INR. Proto by test INR neměl být prováděn. Dilutovaný trombinový čas (dTT), ecarinový koagulační čas (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale tyto testy nejsou standardizovány a výsledky je nutno interpretovat s opatrností (viz bod 5.1).

Tabulka 2 uvádí hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough), které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení (viz bod 5.1)

Tabulka 2: Hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení

Test (hodnota při minimální koncentraci)	Indikace	
	pVTEp v ortopedii	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)	> 1,3	> 2

normálního rozmezí)		
INR	neměl by být prováděn	neměl by být prováděn

Pacienti, u kterých dojde k akutnímu selhání ledvin, musí přípravek Pradaxa přestat užívat (viz bod 4.3).

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

Pokud dojde k závažnému krvácení, je nutno léčbu přerušit a vyšetřením zjistit zdroj krvácení (viz bod 4.9).

Léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení, by neměly být současně s přípravkem Pradaxa podávány nebo by měly být podávány s opatrností (viz bod 4.5).

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 (dilutovaný trombinový čas), ECT (ecarinový test) nebo aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) nepřesahujícími horní hranice normy (ULN) místních referenčních hodnot.

Interakce s induktory glykoproteinu P

Očekává se, že současné podávání dabigatran-etexilátu s induktory glykoproteinu P (jako je například rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin nebo fenytoin) povede ke snížení plazmatické koncentrace dabigatranu, a proto je třeba se mu vyhnout (viz body 4.5 a 5.2).

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 přípravkem Pradaxa není nutno přerušovat z důvodu kardioverze. Nejsou dostupné žádné údaje pro léčbu přípravkem Pradaxa 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, a je třeba postupovat s opatrností a antikoagulační účinek je vhodné monitorovat. Clearance dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí 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 přerušit. Pokud je nutno antikoagulační účinek přípravku Pradaxa rychle zrušit, je k dispozici specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum).

Zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu vystavuje pacienty riziku trombózy, které vyplývá z jejich základního onemocnění. Léčbu přípravkem Pradaxa lze znovu zahájit 24 hodin po podání přípravku Praxbind (idarucizumabum), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo adekvátní hemostázy.

Subakutní operace/výkony

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně přerušit. Pokud je to možné, měly by 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 přípravku Pradaxa 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, zvažte vysazení přípravku Pradaxa 2 – 4 dny před operací. Clearance dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí může trvat déle. To je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv výkonem.

Tabulka 3 shrnuje pravidla pro přerušování léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony.

Tabulka 3: Pravidla pro přerušování léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony

Funkce ledvin (CrCL v ml/min)	Odhadovaný poločas (v hodinách)	Podávání dabigatranu 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)

Spínální anestezie/epidurální anestezie/lumbální punkce

Výkony, jako je spínální anestézie, mohou vyžadovat plně funkční hemostázu.

Riziko vývoje spínálního nebo epidurálního hematomu může být zvýšeno v případě traumatické nebo opakované punkce a při dlouhodobém používání epidurálních katetrů. Po odstranění katetru 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 spínálního nebo epidurálního hematomu.

Pooperační fáze

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

Pacienti s rizikem krvácení nebo pacienti s rizikem nadměrné expozice, zejména pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30 – 50 ml/min), musí 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

K dispozici jsou omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti dabigatranu u těchto pacientů, a proto musí být léčeni s opatrností.

Operativní řešení zlomenin kyčelního kloubu

Neexistují údaje o podávání přípravku Pradaxa u pacientů podstupujících operativní řešení zlomenin kyčelního kloubu. Z tohoto důvodu se léčba nedoporučuje.

Infarkt myokardu (SPAF)

Ve studii fáze III RE-LY (viz bod 5.1) byl celkový výskyt infarktu myokardu 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 infarktu myokardu pozorováno v následujících podskupinách, a to s podobným relativním rizikem: pacienti s infarktem

myokardu 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 infarktu myokardu u pacientů současně užívajících kyselinu acetylsalicylovou s klopidogrelem nebo klopidogrel samotný.

Infarkt myokardu (DVT/PE)

Ve třech studiích kontrolovaných aktivní látkou byl hlášen vyšší výskyt infarktu myokardu 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 dlouhodobé studii RE-MEDY. Zvýšení bylo v této studii statisticky významné ($p=0,022$).

Ve studii RE-SONATE, která porovnávala dabigatran-etexilát s placebem, byl výskyt infarktu myokardu 0,1 % u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát a 0,2 % u pacientů, kteří dostávali placebo.

Pacienti s aktivním maligním nádorovým onemocněním (DVT/PE)

Účinnost a bezpečnost nebyla stanovena u pacientů s DVT/PE a aktivním maligním nádorovým onemocněním.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antikoagulancia a inhibitory agregace trombocytů

Nejsou žádné nebo jen omezené zkušenosti s následující léčbou, která může zvýšit riziko krvácení při jejich souběžném podávání s přípravkem Pradaxa: antikoagulancia jako je nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny a deriváty heparinu (fondaparinux, desirudin), trombolytika a antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulancia (viz bod 4.3) a léčivé přípravky ovlivňující agregaci krevních destiček jako je GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfipyrazon (viz bod 4.4).

Z omezených údajů získaných ve fázi III studie RE-LY u pacientů s fibrilací síní bylo pozorováno, že souběžná léčba dalšími perorálními nebo parenterálními antikoagulancii zvyšuje míru výskytu závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu přibližně 2,5krát, zejména v souvislosti se situacemi, kdy se mění jedno antikoagulans za druhé (viz bod 4.3).

Nefrakcionovaný heparin lze podávat v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz body 4.3).

Klopidogrel a ASA: Z údajů získaných ve fázi III studie RE-LY (viz bod 5.1) bylo pozorováno, že současné podávání antiagregancií, ASA nebo klopidogrelu přibližně zdvojnásobuje riziko závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu (viz bod 4.4).

Klopidogrel: Ve studii fáze I 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 $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry účinku dabigatranu či inhibice agregace trombocytů jako ukazatel účinku klopidogrelu zůstaly v podstatě beze změny při srovnání kombinované léčby s odpovídajícími monoterapiemi. Při nasycovací dávce 300 mg nebo 600 mg klopidogrelu se $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily asi o 30 – 40 % (viz bod 4.4) (viz také odstavec o ASA níže).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): Účinek současného podávání dabigatran-etexilátu a ASA na riziko krvácení byl studován u pacientů s fibrilací síní ve studii fáze II, ve které bylo použito randomizovaného současného podávání ASA. Na základě analýzy logistické regrese 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).

NSAID: Bylo prokázáno, že podávání nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků ke krátkodobé perioperační analgézii není spojeno se zvýšeným rizikem krvácení při společném podávání s dabigatran-etexilátem. Při chronickém podávání ve studii RE-LY nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky zvýšily riziko krvácení přibližně o 50 % u dabigatran-etexilátu i warfarinu. Z tohoto důvodu se vzhledem k riziku krvácení zejména u NSAID s eliminačním poločasem delším než 12 hodin doporučuje pečlivě sledovat, zda se neobjeví známky krvácení (viz bod 4.4).

Nízkomolekulární hepariny (LMWH): Současné podávání LMWH jako je enoxaparin spolu s dabigatran-etexilátem nebylo specificky hodnoceno. Po přechodu z 3 dny trvajícího podávání enoxaparinu s.c. v dávce 40 mg jednou denně byla expozice vůči dabigatranu 24 hodin po poslední dávce enoxaparinu lehce nižší než expozice po podávání dabigatran-etexilátu samotného (po jednotlivé 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 významné. Jiné testy koagulace ve vztahu k dabigatranu se předlčením enoxaparinem významně nezměnily.

Interakce spojené s dabigatran-etexilátem a metabolickým profilem dabigatranu

Dabigatran-etexilát a 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.

Transportní interakce

Inhibitory glykoproteinu P

Dabigatran-etexilát je substrátem efluxního přenašeče P-gp. Očekává se, že současné podávání inhibitorů P-gp (jako je amiodaron, verapamil, chinidin, ketokonazol, dronedaron, klarithromycin a tikagrelor) povede ke zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu.

Pokud není jinak specificky popsáno, je při současném podávání dabigatranu spolu se silnými inhibitory P-gp nutné pacienta pečlivě klinicky sledovat (pro známky krvácení nebo anémie). S identifikací pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí dabigatranu může napomoci koagulační test (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Podávání následujících silných inhibitorů glykoproteinu P je kontraindikováno: systémové podávání ketokonazolu, cyklosporinu, itraconazolu a dronedaronu (viz bod 4.3). Souběžná léčba s takrolimem se nedoporučuje. U slabých až středně silných inhibitorů glykoproteinu P je nutná opatrnost (například u amiodaronu, posakonazolu, chinidinu, verapamilu a tikagreloru) (viz body 4.2 a 4.4).

Ketokonazol: Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu o 138 % a celkové hodnoty C_{max} dabigatranu o 135 %, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny o 153 %, respektive o 149 %. Čas do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace, terminální poločas a střední hodnota doby eliminace nebyly ketokonazolem ovlivněny (viz bod 4.4). Současné podávání se systémově podáváním ketokonazolem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Dronedaron: Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily hodnoty celkové $AUC_{0-\infty}$ respektive C_{max} dabigatranu asi 2,4násobně respektive 2,3násobně (+136 % respektive 125 %), a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně respektive 1,9násobně (+114 % a 87 %) po jednotlivé dávce 400 mg. Terminální poločas a renální clearance dabigatranu nebyly dronedaronem ovlivněny. Když byly jednotlivé respektive opakované

dávky dronedaronu podávány 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu, zvýšení $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu bylo 1,3násobné respektive 1,6násobné. Současná léčba dronedaronem je kontraindikována.

Amiodaron: Při současném podávání přípravku Pradaxa spolu s jednorázovou perorální dávkou 600 mg amiodaronu se rozsah a rychlost vstřebávání amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA podstatně nezměnily. Plocha pod křivkou (AUC) dabigatranu se zvýšila asi o 60 %, jeho maximální koncentrace (C_{max}) asi o 50 %. Mechanismus interakce nebyl zcela objasněn. S ohledem na dlouhý poločas amiodaronu může potenciál pro lékovou interakci přetrvávat týdny po vysazení amiodaronu (viz body 4.2 a 4.4).

U pacientů, kterým je přípravek Pradaxa podáván k prevenci žilní tromboembolie po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu a kteří současně užívají dabigatran-etexilát a amiodaron, je nutno snížit dávku přípravku Pradaxa na 150 mg užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg (viz bod 4.2). Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s amiodaronem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Chinidin: Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou druhou hodinu až do celkové dávky 1000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně tři za sebou jdoucí dny, 3. den buď s chinidinem nebo bez něj. Při současném podávání s chinidinem se $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu zvýšila v průměru o 53 % a C_{max} dabigatranu o 56 % (viz body 4.2 a 4.4).

Dávkování léčivého přípravku Pradaxa je nutno u pacientů užívajících tento přípravek pro prevenci žilní tromboembolie po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, kteří jsou současně léčeni dabigatran-etexilátem a chinidinem, snížit na 150 mg užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg (viz bod 4.2). Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s chinidinem, doporučuje se pacienty pečlivě sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Verapamil: Při současném perorálním podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s verapamilem, byly 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 C_{max} přibližně o 180 % a AUC asi o 150 %). Účinek se postupně snižoval po podání lékové formy s prodlouženým uvolňováním (zvýšení C_{max} zhruba o 90 % a AUC přibližně o 70 %) nebo po podání opakovaných dávek verapamilu (zvýšení C_{max} asi o 60 % a AUC asi o 50 %).

Pokud je dabigatran podáván spolu s verapamilem, je nutno pacienta pečlivě klinicky sledovat (pro známky krvácení nebo anémie). U pacientů s normální renální funkcí po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, kterým je podáván současně dabigatran-etexilát a verapamil, musí být dávka přípravku Pradaxa snížena na 150 mg užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, kterým je současně podáván dabigatran-etexilát a verapamil, je třeba zvážit snížení dávky přípravku Pradaxa na 75 mg denně (viz body 4.2 a 4.4).

U pacientů s NVFS, léčených k prevenci cévních mozkových příhod a systémové embolie a u pacientů s DVT/PE, kteří současně užívají dabigatran-etexilát a verapamil, by dávka přípravku Pradaxa měla být snížena na 220 mg užívaných ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s verapamilem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Nebyla pozorována významná interakce, pokud byl verapamil podáván 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu (zvýšení C_{\max} asi o 10 % a AUC asi o 20 %). Vysvětlením je úplná absorpce dabigatranu po 2 hodinách (viz bod 4.4).

Klarithromycin: Pokud byl klarithromycin podáván v dávce 500 mg dvakrát denně společně s dabigatran-etexilátem u zdravých dobrovolníků, bylo pozorováno zvýšení AUC přibližně o 19 % a C_{\max} asi o 15 %, což nevyvolalo žádné obavy ohledně klinické bezpečnosti. Avšak u pacientů léčených dabigatranem nemůže být klinicky relevantní interakce vyloučena, pokud je dabigatran podáván v kombinaci s klarithromycinem. Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s klarithromycinem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Tikagrelor: Pokud byla jedna dávka 75 mg dabigatran-etexilátu podána současně s úvodní dávkou 180 mg tikagreloru, došlo ke zvýšení hodnoty AUC dabigatranu 1,73násobně a C_{\max} 1,95násobně (+73 % respektive 95 %). Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně a 1,46násobně (+56% a 46%) u C_{\max} . respektive AUC.

Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu) zvýšilo $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,49násobně (+49 %) a $C_{\max,ss}$ dabigatranu 1,65násobně (+65 %) 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 $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu bylo sníženo na 1,27násobné (+27 %) a $C_{\max,ss}$ dabigatranu na 1,23násobné (+23 %) 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 upravenou $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,26násobně a $C_{\max,ss}$ dabigatranu 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.

Následně uvedené silné inhibitory glykoproteinu P nebyly klinicky hodnoceny, ale z výsledků *in vitro* lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu:

Itrakonazol a cyklosporin: podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).

In vitro bylo zjištěno, že takrolimus má podobnou míru inhibičního účinku na glykoprotein P jako byla pozorována u itraconazolu a cyklosporinu. Dabigatran-etexilát nebyl klinicky studován společně s takrolimem. Omezená klinická data s dalším substrátem glykoproteinu P (everolimus) však naznačují, že inhibice glykoproteinu P takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů glykoproteinu P. Na základě těchto dat se souběžná léčba s takrolimem nedoporučuje.

Posakonazol také inhibuje glykoprotein P do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání přípravku Pradaxa s posakonazolem je nutná opatrnost.

Induktory glykoproteinu P

Očekává se, že současné podávání induktoru P-gp (jako je rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin nebo fenytoin) bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu a je třeba se mu vyhnout (viz body 4.4 a 5.2).

Rifampicin: Předcházející podávání rifampicinu jako zkušebního induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou plazmatickou koncentraci dabigatranu o 65,5 % a celkovou expozici vůči dabigatranu o 67 %. Po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil a v důsledku toho se 7. den od vysazení rifampicinu expozice vůči dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebyl pozorován žádný další nárůst biologické dostupnosti.

Další léčivé přípravky ovlivňující glykoprotein P

Inhibitory proteáz včetně je ritonaviru, jeho kombinací s jinými inhibitory proteáz mají vliv na glykoprotein P (inhibiční nebo indukční). Nebyly hodnoceny, a proto se jejich současné podávání s přípravkem Pradaxa nedoporučuje.

Substrát glykoproteinu P

Digoxin: Ve studii provedené u 24 zdravých dobrovolníků byl přípravek Pradaxa podáván spolu s digoxinem. Nebyly zjištěny žádné změny hladin digoxinu a žádné klinicky významné změny hladin dabigatranu.

Souběžná léčba selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu i noradrenalinu (SNRI)

Ve studii RE-LY zvyšovaly SSRI a SNRI riziko krvácení ve všech léčebných skupinách.

Žaludeční pH

Pantoprazol: Při současném podávání přípravku Pradaxa spolu s pantoprazolem bylo pozorováno přibližně 30% snížení plochy pod křivkou plazmatické koncentrace dabigatranu v závislosti na čase. Spolu s přípravkem Pradaxa byly v klinických studiích podávány vedle pantoprazolu i jiné inhibitory protonové pumpy (PPI) a nezdá se, že by současné podávání PPI snižovalo účinnost přípravku Pradaxa.

Ranitidin: Současné podávání přípravku Pradaxa spolu s ranitidinem nemělo žádný klinicky významný účinek na rozsah vstřebávání dabigatranu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

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

Těhotenství

O užívání dabigatran-etexilátu během těhotenství je k dispozici jen omezené množství údajů. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Přípravek Pradaxa nesmí být podáván během těhotenství, pokud není jeho podávání zcela nezbytné.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku dabigatranu na kojence během kojení. Kojení by se mělo při léčbě přípravkem Pradaxa přerušit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u člověka.

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 hladinu ve srovnání s pacienty). 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 hladinu ve srovnání s pacienty), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení

fetální tělesné hmotnosti a snížení embryofetální životaschopnosti spolu se zvýšením variací plodů. V prenatalní a postnatalní studii bylo pozorováno zvýšení fetální mortality při dávkách, které byly toxické pro matku (dávka odpovídající plazmatické hladině 4násobně vyšší než hladiny pozorované u pacientů).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pradaxa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V 6 studiích prevence VTE s aktivní kontrolou bylo léčeno celkem 10 795 pacientů alespoň jednou dávkou tohoto léčivého přípravku. Z nich bylo 6684 pacientů léčeno přípravkem Pradaxa v denní dávce 150 mg nebo 220 mg.

V pivotalní studii hodnotící prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní bylo celkem 12 042 pacientů léčených dabigatran-etexilátem. Z nich bylo 6059 léčeno dávkou 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně a 5983 dostávalo dávku 110 mg dvakrát denně.

Ve 2 aktivně kontrolovaných studiích léčby DVT/PE s názvem RE-COVER a RE-COVER II bylo do analýzy bezpečnosti dabigatran-etexilátu zahrnuto celkem 2553 pacientů. Všichni pacienti dostávali dávku 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně. Nežádoucí účinky na oba druhy léčby, tj. dabigatran-etexilát a warfarin, jsou počítány od prvního užití dabigatran-etexilátu nebo warfarinu po ukončení parenterální léčby (léčebné období pouze s perorálním podáváním). To zahrnuje všechny nežádoucí účinky, které nastaly během léčby dabigatranem. Jsou zde zahrnuty všechny nežádoucí účinky, které nastaly během léčby warfarinem, s výjimkou těch, které se vyskytly během období překrývání parenterální léčby a léčby warfarinem.

Celkem 2114 pacientů bylo léčeno v aktivně kontrolované studii prevence DVT/PE s názvem RE-MEDY a v placebem kontrolované studii prevence DVT/PE s názvem RE-SONATE. Všichni pacienti dostávali dávku 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně.

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 přípravek Pradaxa k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie (dlouhodobá léčba až na 3 roky), 14 % pacientů léčených pro DVT/PE a 15 % pacientů, kterým byl podáván přípravek k prevenci DVT/PE, zaznamenalo nežádoucí účinky.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je krvácení, které nastalo celkem 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 % pacientů léčených pro DVT/PE. Dále se krvácení vyskytlo u 19,4% pacientů ve studii prevence DVT/PE s názvem RE-MEDY a u 10,5 % pacientů ve studii prevence DVT/PE s názvem RE-SONATE.

Jelikož populace pacientů léčených ve výše uvedených třech indikacích nejsou srovnatelné a krvácivé příhody jsou rozloženy do několika tříd orgánových systémů (TOS), je souhrnný popis závažného krvácení a jakéhokoliv krvácení rozdělen podle indikace a uveden v tabulkách 5 a 6 níže.

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky hlášené ve studiích primární prevence žilní tromboembolie po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, ve studii prevence tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní a ve studiích léčby a prevence DVT/PE. 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů / Preferovaný název	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
Snížení koncentrace hemoglobinu	Časté	Méně časté	Není známo
Trombocytopenie	Vzácné	Méně časté	Vzácné
Snížení hematokritu	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému			
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Vyrážka	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Svědění	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Angioedém	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Kopřivka	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Bronchospasmus	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému			
Intrakraniální krvácení	Vzácné	Méně časté	Vzácné
Cévní poruchy			
Hematom	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Krvácení	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Krvácení z rány	Méně časté	-	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Epistaxe	Méně časté	Časté	Časté
Hemoptýza	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy			
Gastrointestinální krvácení	Méně časté	Časté	Časté
Bolest břicha	Vzácné	Časté	Méně časté
Průjem	Méně časté	Časté	Méně časté
Dyspepsie	Vzácné	Časté	Časté
Nauzea	Méně časté	Časté	Méně časté
Rektální krvácení	Méně časté	Méně časté	Časté
Krvácení z hemoroidů	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Zánět žaludku a jícnu	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Gastroesofageální reflux	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 hodnoty funkčních jaterních testů	Časté	Méně časté	Méně časté
Zvýšená hodnota alaninaminotransferázy	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Zvýšení jaterních enzymů	Méně časté	Vzácné	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Kožní krvácení	Méně časté	Časté	Časté
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 injekčního vpichu	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Krvácení v místě katetru	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Výtok s příměsí krve	Vzácné	-	-
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Traumatické krvácení	Méně časté	Vzácné	Méně časté
Krvácení v místě incize	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Hematom po zákroku	Méně časté	-	-
Krvácení po zákroku	Méně časté	-	-
Pooperační anémie	Vzácné	-	-
Výtok po zákroku	Méně časté	-	-
Sekrece z rány	Méně časté	-	-
Chirurgické a léčebné postupy			
Drenáž rány	Vzácné	-	-
Drenáž po zákroku	Vzácné	-	-

Primární prevence žilní tromboembolie v ortopedii (pVTEp v ortopedii)

Krvácení

Tabulka 5 ukazuje počet pacientů (%) s nežádoucím účinkem krvácení během léčebného období při prevenci žilní tromboembolie ve dvou pivotních klinických studiích, uvedený podle podané dávky.

Tabulka 5: 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)

Definice nežádoucího účinku závažné krvácení ve studiích RE-NOVATE a RE-MODEL byla následující:

- fatální krvácení
- klinicky zjevné krvácení, které se vyskytlo nad očekávaný rozsah krvácení a které bylo spojeno s dalším poklesem hemoglobinu o ≥ 20 g/l (odpovídá 1,24 mmol/l) oproti očekávání
- klinicky zjevné krvácení, které se vyskytlo nad očekávaný rozsah krvácení a které vedlo k transfúzi dalších ≥ 2 jednotek erytrocytární masy nebo celé krve navíc oproti očekávání
- symptomatické retroperitoneální, intrakraniální, nitrooční nebo intraspinální krvácení
- krvácení vyžadující ukončení léčby
- krvácení vedoucí k reoperaci

Objektivní testování bylo nutné v případě retroperitoneálního krvácení (ultrazvukem nebo počítačovou tomografií - CT) a při intrakraniálním a intraspinálním krvácení (CT nebo zobrazením magnetickou rezonancí).

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

Krvácení

Tabulka 6 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 6: 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 %)

Závažné krvácení bylo definováno tak, aby splnilo jedno nebo více z následujících kritérií:

Krvácení spojené se snížením koncentrace hemoglobinu nejméně o 20 g/l nebo vedoucí k transfúzi nejméně 2 jednotek krve nebo erytrocytární masy.

Symptomatické krvácení do kritické oblasti nebo orgánu: nitrooční, intrakraniální, intraspinální nebo intramuskulární s kompartmentovým syndromem, retroperitoneální krvácení, intraartikulární krvácení nebo krvácení do perikardu.

Závažné krvácení bylo klasifikováno jako život ohrožující, jestliže splnilo jedno nebo více z následujících kritérií:

Fatální krvácení; symptomatické intrakraniální krvácení; pokles hemoglobinu nejméně o 50 g/l; transfúze nejméně 4 jednotek krve nebo erytrocytární masy; krvácení spojené s hypotenzí vyžadující nitrožilní podání inotropních léčivých přípravků; krvácení vyžadující chirurgický zákrok.

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 výskyt 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 rizik 0,81 [p = 0,0027]). Jediníci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně měli významně vyšší riziko závažného gastrointestinálního krvácení ve srovnání s warfarinem (poměr rizik 1,48 [p = 0,0005]. Tento účinek byl pozorován zejména u pacientů ve věku ≥ 75 let.

Klinická prospěšnost podávání dabigatranu ve srovnání s warfarinem, pokud jde o prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a snížení rizika intrakraniálního krvácení, je zachována napříč jednotlivými podskupinami, například v podskupině s poruchou funkce ledvin, při současném užívání léků, jako jsou antiagregancia nebo inhibitory P-gp a nezávisle na věku. Zatímco riziko závažného krvácení je při podávání antikoagulací 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 hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů (léčba DVT/PE)

Tabulka 7 uvádí krvácivé příhody v souhrnu pivotních studiích RE-COVER a RE-COVER II, které testovaly léčbu hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V souhrnu studií byly na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % primární cílové parametry - závažné krvácení, závažné nebo klinicky významné krvácení a jakékoliv krvácení - významně nižší než u warfarinu.

Tabulka 7: Krvácivé příhody ve studiích RE-COVER a RE-COVER II, které testovaly léčbu hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE)

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizika oproti warfarinu (95% interval spolehlivosti)
Pacienti zahrnutí do analýzy bezpečnosti	2456	2462	
Závažná krvácivá příhoda	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)
Závažná krvácivá příhoda/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 překrývání parenterální léčby a léčby warfarinem.

Definice závažných krvácivých příhod (major bleeding events = MBE) odpovídala doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Krvácivá příhoda byla kategorizována jako závažná krvácivá příhoda (MBE), pokud splnila alespoň jedno z následujících kritérií:

- Fatální krvácení
- Symptomatické krvácení do kritické oblasti nebo orgánu, jako je krvácení intrakraniální, intraspinální, nitrooční, retroperitoneální, intrartikulární nebo perikardiální nebo intramuskulární s kompartmentovým syndromem. Aby bylo krvácení do kritické oblasti nebo orgánu klasifikováno jako závažná krvácivá příhoda (MBE), muselo být spojeno se vznikem klinických příznaků.
- Krvácení spojené s poklesem hemoglobinu o 20 g/l (1,24 mmol/l) nebo vyšším, nebo vedoucí k transfuzi nejméně 2 jednotek krve nebo erytrocytární masy.

Tabulka 8 uvádí krvácivé příhody v pivotní studii RE-MEDY, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Některé krvácivé příhody (MBE/CRBE; jakékoliv krvácení) byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících dabigatran-etexilát ve srovnání s pacienty, kteří užívali warfarin.

Tabulka 8: Krvácivé příhody ve studii RE-MEDY, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE)

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizika oproti warfarinu (95% interval spolehlivosti)
Počet léčených pacientů	1430	1426	
Závažné krvácení	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*
Závažná krvácivá příhoda/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/léčeb

Definice závažných krvácivých příhod (MBE) odpovídala doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis), jak je popsáno v RE-COVER a RE-COVER II.

Tabulka 9 uvádí krvácivé příhody v pivotní studii RE-SONATE, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Výskyt MBE a kombinace MBE/CRBE a výskyt jakéhokoli krvácení byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících placebo ve srovnání s pacienty, kteří užívali dabigatran-etexilát.

Tabulka 9: Krvácivé příhody ve studii RE-SONATE, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE)

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Placebo	Poměr rizika oproti placebu (95% interval spolehlivosti)
Počet léčených pacientů	684	659	
Závažné krvácení	(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*
Závažná krvácivá příhoda/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 jedné z léčeb

Definice závažných krvácivých příhod (MBE) odpovídala doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis), jak je popsáno v RE-COVER a RE-COVER II.

Infarkt myokardu

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

Ve studii RE-LY byl roční výskyt infarktu myokardu při podávání dabigatran-etexilátu, ve srovnání s warfarinem, zvýšen z 0,64 % (pro warfarin) na 0,82 % (pro dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně), respektive na 0,81 % (pro dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně) (viz bod 5.1).

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

Ve třech aktivně kontrolovaných studiích byl hlášen vyšší výskyt infarktu myokardu 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 dlouhodobé studii RE-MEDY. Zvýšení bylo v této studii statisticky významné ($p=0,022$).

Ve studii RE-SONATE, která porovnávala dabigatran-etexilát s placebem, byl výskyt infarktu myokardu 0,1 % u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát, a 0,2 % u pacientů, kteří dostávali placebo (viz bod 4.4).

Pediatrická populace (DVT/PE)

V klinické studii 1160.88 celkem 9 dospívajících pacientů (ve věku 12 až < 18 let) s diagnózou primární VTE dostávalo úvodní perorální dávku dabigatran-etexilátu 1,71 (± 10 %) mg/kg tělesné hmotnosti. Na základě koncentrací dabigatranu určených testem dilutovaného trombinového času a na základě klinického hodnocení, byla dávka dabigatran-etexilátu přizpůsobena cílové dávce 2,14 (± 10 %) mg/kg tělesné hmotnosti. Při léčbě se u 2 pacientů (22,1 %) objevily mírné související nežádoucí účinky (gastroezofageální reflux/bolest břicha; abdominální diskomfort) a u 1 pacienta

(11,1 %) došlo k nesouvisejícímu závažnému nežádoucímu účinku (rekurence VTE v oblasti nohy) v období po léčbě > 3 dny po ukončení dabigatran-etexilátu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Dávky dabigatran-etexilátu 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 dovolí 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 přípravkem Pradaxa. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza. V závislosti na klinické situaci a podle úvahy ošetřujícího lékaře se zajistí vhodná podpůrná léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada krevního objemu.

Pro situace, které vyžadují rychlé zrušení antikoagulačního účinku přípravku Pradaxa, je dostupný specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum), který antagonizuje farmakodynamický účinek přípravku Pradaxa (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. Pozornost je třeba věnovat také podání koncentrátů krevních destiček v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregancia. Veškerá symptomatická léčba musí být podána dle zvážení lékaře.

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

Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích (viz bod 5.2).

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 hydrolyzy 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 také volný trombin, trombin navázaný na fibrin a trombinem navozenou agregaci krevních destiček.

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, kterou 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 vysoké hodnoty aPTT o tom, že je pacient antikoagulován.

Obecně lze předpokládat, že tato měření antikoagulační aktivity mohou odrážet hladiny dabigatranu a mohou 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 2), je považováno za situaci spojenou se zvýšeným rizikem krvácení.

Primární prevence žilní tromboembolie v ortopedii (pVTEp v ortopedii)

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

Ve studii určené k provedení výlučně u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CrCL 30-50 ml/min) léčených dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg denně, byl geometrický průměr minimální koncentrace dabigatranu měřené na konci dávkového intervalu průměrně 47,5 ng/ml, s rozsahem 29,6 - 72,2 ng/ml (rozsah 25. - 75. percentilu).

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

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

Geometrický průměr hodnot vrcholových plazmatických koncentrací dabigatranu v rovnovážném 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 rozmezí 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 rozmezí 25. - 75. percentilu).

U pacientů s NVFS 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 sekund,
- 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 hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů (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 rozmezím 38,6 – 94,5 ng/ml (v rozmezí 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 2,3krát 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 významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany.

Klinické studie prevence žilní tromboembolie (VTE) po operativních s náhradách velkých kloubů

Ve dvou rozsáhlých dvojitě zaslepených randomizovaných studiích k potvrzení dávky s paralelním uspořádáním skupin dostávali pacienti podstupující elektivní velké ortopedické operace (v jedné studii šlo o náhradu kolenního kloubu, ve druhé o náhradu kloubu kyčelního) přípravek Pradaxa 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.

Ve studii RE-MODEL (s náhradou kolenního kloubu) trvala léčba 6–10 dní, ve studii RE-NOVATE (s náhradou kyčelního kloubu) 28–35 dní. Celkový počet léčených pacientů byl 2076 (koleno), respektive 3494 (kyčel).

Primárním cílovým parametrem v obou studiích byla kombinace celkového počtu žilních tromboembolií (včetně plicní embolie, proximální a distální hluboké žilní trombózy, symptomatické či asymptomatické, zjištěné rutinní venografií) a mortality z jakékoliv příčiny.

Sekundárním cílovým parametrem, který je považován za klinicky významnější, byla kombinace významných/velkých 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 přípravku Pradaxa v dávce 220 mg a 150 mg byl statisticky non-inferiorní než účinek enoxaparinu, pokud jde o celkový počet žilních tromboembolií a mortalitu ze všech příčin. Bodový odhad výskytu významných/velkých žilních tromboembolií a mortality spojené s žilní tromboembolií byl u dávky 150 mg mírně horší než u enoxaparinu (tabulka 10). Lepší výsledky byly pozorovány u dávky 220 mg, u které byl bodový odhad výskytu významných žilních tromboembolií mírně lepší než u enoxaparinu (tabulka 10).

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 (5539 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 významných/velkých žilních tromboembolií a mortality spojené s žilními tromboemboliemi byly homogenní, pokud jde o primární cílový parametr účinnosti, a jsou uvedeny v tabulce 10.

Údaje týkající se cílového parametru celkového počtu žilních tromboembolií a mortality ze všech příčin jsou uvedeny v tabulce 11.

Údaje týkající se posuzovaných cílových parametrů závažného krvácení jsou uvedeny níže v tabulce 12.

Tabulka 10: Analýza významné/velké VTE a mortality spojené s VTE během léčebného období ve studiích ortopedických operací RE-MODEL a RE-NOVATE

Studie	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 11: Analýza celkového počtu VTE a mortality ze všech příčin během léčebného období ve studiích ortopedických operací RE-MODEL a RE-NOVATE

Studie	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 12: Závažné krvácivé příhody (VKP) individuálně podle druhu léčby ve studiích RE-MODEL a RE-NOVATE

Studie	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 VKP (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koleno)			
Počet léčených pacientů (n)	679	703	694
Počet VKP (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

Klinický důkaz účinnosti dabigatran-etexilátu pochází ze studie RE-LY (Randomized 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 dabigatran-etexilát není horší (je non-inferiorní) než warfarin ve snížení výskytu složeného cílového parametru - cévní mozková příhoda a systémová embolie. Bylo také analyzováno, zda je dabigatran účinnější (statistická superiorita).

Ve studii RE-LY bylo randomizováno celkem 18113 pacientů s průměrným věkem 71,5 roku a s průměrným CHADS₂ 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 není horší (je non-inferiorní) než warfarin 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. Výskyt závažného krvácení byl u této dávky srovnatelný s warfarinem. Výskyt infarktu myokardu byl ve srovnání s warfarinem mírně zvýšený u dabigatran-etexilátu 110 mg dvakrát denně (poměr rizik 1,29; $p = 0,0929$), respektive dabigatran-etexilátu 150 mg dvakrát denně (poměr rizik 1,27; $p = 0,1240$). Při zlepšení monitorování INR se pozorované přínosy dabigatran-etexilátu v porovnání s warfarinem snižují.

Tabulky 13-15 uvádí podrobné klíčové výsledky u celkové populace:

Tabulka 13: Analýza prvního výskytu cévní mozkové příhody 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 rizik vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p superiority	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% se vztahuje k ročnímu výskytu příhod

Tabulka 14: Analýza prvního výskytu ischemických nebo krvácivých cévních mozkových příhod 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 rizik vs. warfarin (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
hodnota p	0,3553	0,0001	
Systémová embolie			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
hodnota p	0,3099	0,1582	
Ischemická CMP			
Incidence (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
hodnota p	0,3138	0,0351	
Krvácivá CMP			
Incidence (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
hodnota p	0,0001	$< 0,0001$	

% se vztahuje k ročnímu výskytu příhod

Tabulka 15: Analýza úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulárního přežívání 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 ze všech příčin			
Incidence (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
hodnota p	0,1308	0,0517	
Úmrtí z vaskulárních příčin			
Incidence (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
hodnota p	0,2081	0,0430	

% se vztahuje k ročnímu výskytu příhod

Tabulky 16-18 uvádějí výsledky primárního cílového parametru účinnosti a bezpečnosti v odpovídajících subpopulacích:

Pro primární cílový parametr cévní mozková příhoda a systémová embolie nebyly zjištěny žádné podskupiny (t.j. věk, váha, pohlaví, funkce ledvin, etnikum atd.) s odlišným poměrem rizik ve srovnání s warfarinem.

Tabulka 16: Poměr rizik a 95% CI pro cévní mozkovou příhodu/systémovou embolii podle podskupin

Cíl	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně versus warfarin	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně versus 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 primární cílový parametr bezpečnosti - závažné krvácení - 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 s antiagregancii, ASA nebo klopidogrelem přibližně zdvojnásobuje míru výskytu závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu. Neexistovala žádná významná interakce léčebných účinků a podskupin dle renálních funkcí a skóre CHADS₂.

Tabulka 17: Poměr rizik a 95% CI pro závažné krvácení podle podskupin

Cíl	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně versus warfarin	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně versus 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)
Podání ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Podání 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 (s názvem RELY-ABLE) poskytlo dodatečné bezpečnostní informace pro skupinu pacientů, kteří pokračovali v užívání stejné dávky dabigatran-etexilátu, jakou měli ve studii RE-LY. Pacienti byli vhodní pro studii RELY-ABLE, pokud trvale neukončili studovanou 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 sledování až 43 měsíců po ukončení studie RE-LY (celková průměrná doba sledování ve studiích RE-LY a RELY-ABLE byla 4,5 roku). Celkem bylo zařazeno 5897 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 trvání 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.

Výskyt sledovaných příhod zahrnujících závažné krvácení a další krvácivé příhody byly shodné s výskytem pozorovaným ve studii RE-LY.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatrické populace v indikaci prevence tromboembolických příhod (pro informace k použití v pediatrii viz bod 4.2).

Etnický původ (SPAF)

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany.

Klinická účinnost a bezpečnost (léčba DVT/PE)

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u dospělých pacientů (léčba DVT/PE)

Účinnost a bezpečnost byla zkoumána 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 2x 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 není

horší (je non-inferiorní) než warfarin 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 5153 pacientů a 5107 z nich bylo léčeno.

Doba 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 %.

Studie ukázaly, že léčba dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně není horší (je non-inferiorní) než léčba warfarinem (hranice pro non-inferioritu: RE-COVER a RE-COVER II: 3,6 pro rozdíl rizik a 2,75 pro poměr rizik – hazard ratio).

Tabulka 18: 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	2553	2554
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Poměr rizika proti warfarinu (95% interval spolehlivosti)	1,09 (0,77, 1,54)	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ze všech příčin	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % interval spolehlivosti	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatická DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % 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 ze všech příčin	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % interval spolehlivosti	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Etnický původ (DVT/PE léčba)

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany.

Pediatrická populace (DVT/PE léčba)

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu DVT/PE (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Farmakokinetika a farmakodynamika dabigatran-etexilátu podávaného dvakrát denně po dobu tří po sobě jdoucích dní (celkem 6 dávek) na konci standardní antikoagulační léčby byla hodnocena v otevřené studii bezpečnosti a snášenlivosti u 9 stabilních dospívajících pacientů (věk 12 až < 18 let). Všichni pacienti dostali úvodní perorální dávku 1,71 (\pm 10 %) mg/kg dabigatran-etexilátu (80 % dávky dospělých pacientů ve výši 150 mg/70 kg přizpůsobených na hmotnost pacienta). Na základě koncentrací dabigatranu a klinického hodnocení byla dávka následně upravena na cílovou dávku 2,14 (\pm 10 %) mg/kg dabigatran-etexilátu (100 % dávky pro dospělé přizpůsobené na hmotnost pacienta). U tohoto malého počtu adolescentů byly tobolky dabigatran-etexilátu očividně snášeny s jen třemi mírnými a přechodnými gastrointestinálními nežádoucími účinky hlášenými dvěma pacienty. Při relativně nízké expozici byla koagulace po 72 hodinách (předpokládaná minimální hladina dabigatranu v rovnovážném stavu nebo blízko podmínek rovnovážného stavu) jen mírně prodloužena s maximem aPTT na 1,60násobku, ECT na 1,86násobku a testem Hemoclot[®] TT (Anti-FIIa) na 1,36 násobku. Plazmatické koncentrace dabigatranu pozorované po 72 hodinách byly relativně nízké, mezi 32,9 ng/ml a 97,2 ng/ml na konečných dávkách mezi 100 mg a 150 mg (geometrický průměr – gMean dávky se normalizoval na celkovou plazmatickou koncentraci dabigatranu 0,493 ng/ml/mg).

Klinická účinnost a bezpečnost (prevence DVT/PE)

Prevence rekurence hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u dospělých pacientů (prevence DVT/PE)

Byly provedeny dvě randomizované dvojité 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 vitamínu K.

Cílem studie RE-MEDY bylo porovnat bezpečnost a účinnost perorálního dabigatran-etexilátu (150 mg 2x denně) oproti warfarinu (cílové INR 2,0-3,0) při dlouhodobé léčbě a prevenci rekurence symptomatické DVT a/nebo PE. Celkem bylo randomizováno 2866 pacientů a 2856 pacientů bylo léčeno. Trvání léčby dabigatran-etexilátem se pohybovalo 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 není horší (je non-inferiorní) než warfarin (hranice pro non-inferioritu: 2,85 pro poměr rizik – hazard ratio a 2,8 pro rozdíl rizik).

Tabulka 19: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) do konce období po léčbě pro studii RE-MEDY

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Počet léčených pacientů	1430	1426
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Poměr rizika proti warfarinu (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 oproti warfarinu (%)	0,4	
95% interval spolehlivosti		
Hranice pro non-inferioritu	2,8	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ze všech příčin	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % interval spolehlivosti	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatická DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatická PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % interval spolehlivosti	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Úmrtí ve spojitosti s VTE	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % interval spolehlivosti	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Úmrtí ze všech příčin	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cílem studie RE-SONATE bylo zhodnotit vyšší účinnost (superioritu) dabigatran-etexilátu oproti placebo 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 dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně bez potřeby monitorace.

Studie RE-SONATE prokázala, že dabigatran-etexilát byl účinnější (superiorní) oproti placebo 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 rizik – hazard ratio) během léčebného období ($p < 0,0001$). Všechny sekundární analýzy a analýzy senzitivity primárního cíle a všech sekundárních cílů ukázaly superioritu dabigatran-etexilátu oproti placebo.

Studie zahrnovala observační následné sledování po dobu 12 měsíců po ukončení léčby. Po přerušení podávání studijní 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 placebo (poměr rizika 0,61 (95% CI 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tabulka 20: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) do konce období po léčbě pro studii RE-SONATE.

	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 proti placebu (95% interval spolehlivosti)	0,08 (0,02; 0,25)	
Hodnota p pro superioritu	< 0,0001	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ze všech příčin	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % interval spolehlivosti	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatická DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % interval spolehlivosti	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatická PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % interval spolehlivosti	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Úmrtí 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 ze všech příčin	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Etnický původ (prevence DVT/PE)

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany.

Pediatrická populace (prevence DVT/PE)

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatrické populace pro prevenci DVT/PE (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Klinické studie 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 časně 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 časně 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).

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 přípravku Pradaxa byla přibližně 6,5 %.

Po perorálním podání přípravku Pradaxa u zdravých dobrovolníků 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 gastrointestinálního traktu a vliv chirurgického výkonu, a to bez závislosti 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.

Biologická dostupnost po perorálním podání může být zvýšena o 75 % po podání jedné dávky a o 37 % v rovnovážném stavu ve srovnání s referenční tobolkou, pokud jsou pelety přijímány bez HPMC (hydroxypropylmethylcelulosa) obalu tobolky. Proto by celistvost HPMC tobolky měla být vždy v klinické praxi zachována, aby se zabránilo nežádoucímu zvýšení biologické dostupnosti dabigatran-etexilátu. Proto musí být pacienti upozorněni, aby tobolky neotevírali a nežívali pelety samotné (např. nasypané do jídla nebo do nápoje) (viz bod 4.2).

Distribuce

U lidí 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.

C_{\max} a plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v čase byly úměrné dávce. Plazmatické koncentrace dabigatranu vykazaly biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 11 hodin u zdravých dobrovolníků vyššího věku. Po opakovaném podání byl pozorován terminální poločas okolo 12-14 hodin. Poločas nebyl závislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, což ukazuje tabulka 21.

Biotransformace

Metabolismus a vylučování dabigatranu bylo hodnoceno po podání jednotlivé intravenózní dávky radioaktivně značeného dabigatranu u zdravých dobrovolníků mužského pohlaví. Po podání nitrožilní dávky byla radioaktivita spojená s dabigatranem vylučována zejména do moči (85 %). Fekální exkrece tvořila 6 % podané dávky. Celkové množství zpětně zachycené radioaktivity kolísalo mezi 88 – 94 % podané dávky za 168 hodin po jejím podání.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Insuficience ledvin

Ve studích fáze I je expozice (AUC) dabigatranem po perorálním podání přípravku Pradaxa přibližně 2,7krát vyšší u dobrovolníků se středně těžkou insuficiencí ledvin (CrCL mezi 30 - 50 ml/min) než u dobrovolníků bez insuficience ledvin.

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

Tabulka 21: Poločas celkového dabigatranu u zdravých jedinců a jedinců s poruchou funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace (CrCL) [ml/min]	g průměr (gCV%; rozpětí) poločas [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Kromě toho byla expozice dabigatranu (nejnižší a nejvyšší hodnota) hodnocena v prospektivní, otevřené, randomizované farmakokinetické studii u pacientů s NVFS se závažnou 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 s rychlostí průtoku dialyzačního roztoku 700 ml/min po dobu čtyř hodin a s krevním průtokem buď 200 ml/min nebo 350-390 ml/min. To vedlo k odstranění 50 % až 60 % koncentrace dabigatranu. Množství léku odstraněného 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 - 50 ml/min) měli v průměru 2,29-krát a 1,81-krát 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 mírnou 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 mírnou respektive středně těžkou poruchou funkce ledvin měli v rovnovážném stavu průměrně 1,8krát respektive 3,6krát vyšší plazmatickou koncentraci dabigatranu před dávkou 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 pacientů ve vyšším věku prokázaly zvýšení AUC o 40 až 60 % a zvýšení C_{max} o více než 25 % ve srovnání s mladými jedinci. Vliv věku na expozici vůči 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 vůči dabigatranu u 12 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 pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg ve srovnání s pacienty o hmotnosti 50-100 kg. Většina jedinců (80,8 %) spadala do hmotnostní kategorie od 50 kg do 100 kg a v této skupině nebyly zjištěny zjevné rozdíly (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s hmotností 50 kg a méně jsou k dispozici omezené klinické údaje.

Pohlaví

Expozice vůči 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 významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany, pokud jde o farmakokinetiku a farmakodynamiku dabigatranu.

Farmakokinetické interakce

Substrátem efluxní pumpy glykoproteinu P je proléčivo dabigatran-etexilát, ale ne dabigatran. Proto bylo hodnoceno současné podávání spolu s inhibitory efluxního přenašeče P-gp (amiodaronem, verapamilem, klarithromycinem, chinidinem, dronedaronem, tikagrelorem a ketokonazolem) a s jeho induktory (rifampicinem) (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

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 nidací a zvýšení prenatální ztráty při dávce 70 mg/kg (5násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek). Při dávkách, které byly pro matky toxické (5násobek až 10násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení tělesné hmotnosti plodů a snížení jejich životaschopnosti spolu se zvýšením variací plodů. V prenatální a postnatální studii bylo pozorováno zvýšení mortality plodu při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické expoziční hladině 4násobně vyšší než hladina pozorovaná u pacientek).

V celoživotních studiích toxicity u potkanů a myši nebyl nalezen žádný důkaz pro onkogenní potenciál dabigatranu až do maximálních dávek 200 mg/kg.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolek

- Kyselina vinná
- Arabská klovatina
- Hypromelosa
- Dimetikon 350
- Mastek
- Hyprolosa

Obal tobolek

- Karagenan
- Chlorid draselný
- Oxid titaničitý
- Indigokarmín (E132)
- Hypromelosa

Černý potiskový inkoust

- Šelak
- Černý oxid železitý (E172)
- Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr a lahvička: 3 roky

Po otevření lahvičky je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Blistr

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

Lahvička

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 tvrdou toboleku, vícenásobné balení obsahující 3 balení po 60 x 1 tvrdé tobolek (180 tvrdých tobolek) a vícenásobné balení obsahující 2 balení po 50 x 1 tvrdé

tobolce (100 tvrdých tobolek) v perforovaných hliníkových jednodávkových blistrech. Dále i krabičky obsahující 6 blisterů (60 x 1) v perforovaných hliníkových jednodávkových bílých blistrech. Polypropylenová lahvička se šroubovacím uzávěrem obsahuje 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při užívání tobolek přípravku Pradaxa z blisteru dodržujte prosím následující pokyny:

- Jednodávkový blister má být oddělen z celého blisteru podél perforační linie.
- Fólie na zadní straně blisteru má být sloupnuta a tobolka vyjmuta.
- Neprotlačujte tvrdé tobolky přes fólii blisteru.
- Neodstraňujte fólii blisteru dříve, než je nutné tvrdou tobolku užít.

Při užívání tvrdé tobolky z lahvičky mají být dodržovány následující pokyny:

- Pro otevření stlačte víčko a otočte jím.
- Po vyjmutí tobolky je třeba ihned vrátit víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřít.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008
EU/1/08/442/014
EU/1/08/442/015
EU/1/08/442/018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. března 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 17. ledna 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 150 mg (ve formě dabigatranu etexilati mesilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolky s neprůhledným víčkem světle modré barvy a neprůhledným tělem bílé barvy, velikosti 0, plněné nažloutlými peletami. Víčko tobolky je potištěné symbolem firmy Boehringer Ingelheim, tělo nápisem „R150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVFS), 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 \geq II); diabetes mellitus; hypertenze.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování (SPAF, DVT/PE)

Prevence cévních mozkových příhod a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)

Doporučená denní dávka přípravku Pradaxa je 300 mg, která se užívá ve formě jedné tobolky po 150 mg dvakrát denně. Léčba musí být dlouhodobá.

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

Doporučená denní dávka přípravku Pradaxa je 300 mg, která se užívá ve formě jedné 150 mg tobolky dvakrát denně následující po léčbě parenterálním antikoagulačním přípravkem, která trvala nejméně 5 dní. Délku léčby je nutno stanovit individuálně po pečlivém posouzení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4). Krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) musí být zdůvodněno přítomností přechodných rizikových faktorů (například nedávným chirurgickým výkonem, traumatem, imobilizací), delší trvání léčby musí být zdůvodněno trvale přítomnými rizikovými faktory nebo diagnózou idiopatické DVT či PE.

SPAF, DVT/PE

Pro následující skupiny je doporučená denní dávka přípravku Pradaxa 220 mg ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně:

- Pacienti ve věku 80 let nebo vyšším
- Pacienti, kteří současně užívají verapamil

Pro následující skupiny by měla být zvolena denní dávka přípravku Pradaxa 300 mg nebo 220 mg na základě individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení:

- Pacienti ve věku 75-80 let
- Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin
- Pacienti s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem
- Ostatní pacienti se zvýšeným rizikem krvácení

U indikace DVT/PE je doporučení pro užívání přípravku Pradaxa 220 mg ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně založeno na farmakokinetických a farmakodynamických analýzách a nebylo zkoumáno v tomto klinickém prostředí.

Viz dále níže a body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2.

Pacienti musí být poučeni, aby se v případě nesnášenlivosti dabigatranu 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 prevenci a léčbě DVT/PE.

Starší pacienti (SPAF, DVT/PE)

Pacienti ve věku 75 až 80 let mají být léčeni denní dávkou 300 mg užívanou ve formě jedné tobolky po 150 mg dvakrát denně. Podle rozhodnutí lékaře lze individuálně zvážit dávku 220 mg užívanou ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně pokud je riziko tromboembolie nízké a riziko krvácení vysoké (viz bod 4.4).

Pacienti ve věku 80 let nebo vyšším musí být léčeni denní dávkou 220 mg užívanou ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně z důvodu zvýšeného rizika krvácení u této populace.

Protože porucha funkce ledvin může být častá u starších pacientů (> 75 let), měla by být funkce ledvin zhodnocena výpočtem CrCL před zahájením léčby přípravkem Pradaxa, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min). U pacientů léčených přípravkem Pradaxa by měla 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 s určitými léčivými přípravky atd) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s rizikem krvácení (SPAF, DVT/PE)

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 prospěchu a rizika u jednotlivých pacientů. Při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí vůči dabigatranu mohou napomoci koagulační testy (viz bod 4.4). Pokud je zjištěna nadměrná expozice vůči dabigatranu u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, doporučuje se podávání dávky 220 mg užívané ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně. Pokud dojde ke klinicky významnému krvácení, je nutno léčbu přerušit.

U jedinců s gastritidou, esofagitidou nebo s gastroesofageálním refluxem lze zvážit podávání dávky 220 mg užívané ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně z důvodu zvýšeného rizika závažného gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Zhodnocení funkce ledvin (SPAF, DVT/PE):

U všech pacientů:

- Funkce ledvin by měla být zhodnocena výpočtem clearance kreatininu (CrCL) před zahájením léčby přípravkem Pradaxa, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (např. CrCL < 30 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). Pradaxa je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.
- Funkce ledvin by měla být také zhodnocena během léčby, pokud je podezření na pokles funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a v případě souběžné léčby určitými léčivými přípravky)

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

- Během léčby přípravkem Pradaxa by měla být funkce ledvin zhodnocena nejméně jednou ročně nebo častěji podle potřeby v určitých klinických situacích, kdy je podezření na snížení nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a v případě souběžné léčby určitými léčivými přípravky)

Během klinického vývoje přípravku Pradaxa byla ke zhodnocení funkce ledvin (CrCL v ml/min) používána metoda dle Cockcroft-Gaulta (viz bod 4.2 Pradaxa 75 mg).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin (SPAF, DVT/PE)

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

Není nutná žádná úprava dávky u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CrCL 50 až ≤ 80 ml/min). Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30 - 50 ml/min) je doporučena dávka přípravku Pradaxa také 300 mg užívaná ve formě jedné tablety po 150 mg dvakrát denně. U pacientů s vysokým rizikem krvácení je však třeba zvážit snížení dávky přípravku Pradaxa na 220 mg užívaných ve formě jedné tablety po 110 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pečlivý klinický dohled.

Současné podávání přípravku Pradaxa se slabými až středně silnými inhibitory glykoproteinu P (P-pg), jako je amiodaron, chinidin nebo verapamil (SPAF, DVT/PE)

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

Dávkování je třeba snížit na dávku 220 mg užívanou ve formě jedné tablety po 110 mg dvakrát denně u pacientů, kteří současně užívají dabigatran-etexilát a verapamil (viz body 4.4 a 4.5). V tomto případě by měl být přípravek Pradaxa a verapamil užívány ve stejnou dobu.

Tělesná hmotnost (SPAF, DVT/PE)

Podle dostupných klinických a farmakokinetických údajů není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2), ale doporučuje se pečlivý klinický dohled u pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg (viz bod 4.4).

Pohlaví (SPAF, DVT/PE)

Podle dostupných klinických a farmakokinetických údajů není potřeba žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater (SPAF, DVT/PE)

Z hlavních klinických studií byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek horní hranice normálních hodnot (ULN). Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání přípravku Pradaxa nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2). Poruchy funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Změna léčby (SPAF, DVT/PE)

Z léčby přípravkem Pradaxa na parenterální antikoagulační léčbu

Doporučuje se počkat 12 hodin od podání poslední dávky před přechodem z dabigatran-etexilátu na parenterální antikoagulační léčbu (viz bod 4.5).

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu přípravkem Pradaxa

Přerušit podávání parenterálního antikoagulačního přípravku a začít podávat dabigatran-etexilát 0-2 hodiny před časem, na který připadá následující dávka při alternativní léčbě, nebo v čase ukončení léčby v případě pokračující léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem) (viz bod 4.5).

Z léčby přípravkem Pradaxa na antagonistu vitamínu K (VKA)

Léčbu pomocí antagonisty vitamínu K je nutno zahájit podle úrovně CrCL následujícím způsobem:

- CrCL ≥ 50 ml/min: zahájit podávání VKA 3 dny před vysazením dabigatran-etexilátu
- CrCL ≥ 30 - < 50 ml/min: zahájit podávání VKA 2 dny před vysazením dabigatran-etexilátu

Protože přípravek Pradaxa může zvýšit INR, hodnota INR bude lépe odrážet účinek antagonistů vitamínu K (VKA) teprve poté, co bylo podávání přípravku Pradaxa zastaveno na dobu nejméně 2 dní. Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.

Z antagonisty vitamínu K (VKA) na léčbu přípravkem Pradaxa

Podávání antagonistů vitamínu K je nutno ukončit. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile hodnota INR (International Normalized Ratio) je $< 2,0$.

Kardioverze (SPAF, DVT/PE)

Léčbu dabigatran-etexilátem není nutno přerušovat z důvodu kardioverze.

Katetrizační ablace u fibrilace síní (SPAF)

Katetrizační ablacii lze provádět u pacientů léčených přípravkem Pradaxa v dávce 150 mg dvakrát denně. Léčba přípravkem Pradaxa se nemusí přerušovat (viz bod 5.1).

Pediatrická populace (SPAF)

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Pradaxa u pediatrické populace pro indikaci: prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVFS.

Pediatrická populace (DVT/PE)

Bezpečnost a účinnost přípravku Pradaxa u dětí ve věku od narození do 18 let dosud nebyla stanovena. V současné době dostupná data jsou popsána v bodech 4.8 a 5.1, ale nelze podat žádné doporučení, pokud jde o dávkování a způsob podávání.

Zapomenutá dávka (SPAF, DVT/PE)

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

Nesmí být podána dvojnásobná dávka jako náhrada zapomenuté dávky.

Způsob podání (SPAF, DVT/PE)

Přípravek Pradaxa může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Přípravek Pradaxa je třeba polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody, aby se usnadnil transport tobolky do žaludku.

Pacienti musí 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 tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1
- Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) (viz bod 4.2)
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Organické léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory 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. nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorální antikoagulancia (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.) kromě zvláštních situací, kdy dochází ke změně antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem a dronedaronem (viz bod 4.5)
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

Z hlavních klinických studií byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek horní hranice normálních hodnot (ULN). Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání přípravku Pradaxa nedoporučuje.

Riziko krvácení

Dabigatran-etexilát musí být podáván opatrně u stavů se zvýšeným rizikem krvácení a v situacích, kdy jsou současně podávány léky ovlivňující hemostázu inhibicí agregace krevních destiček. Během léčby dabigatran-etexilátem může dojít ke krvácení v jakékoliv lokalizaci. Neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku musí vést k hledání zdroje krvácení.

Při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení, kdy je nutno rychle zrušit antikoagulační účinek dabigatranu, je k dispozici specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum) (viz bod 4.9).

Faktory, jako je snížená renální funkce (clearance kreatininu 30-50 ml/min), věk ≥ 75 let, nízká tělesná hmotnost (< 50 kg) nebo současné podávání slabých až středně silných inhibitorů glykoproteinu P (například amiodaronu, chinidinu nebo verapamilu), jsou spojeny se zvýšením plazmatické hladiny dabigatranu (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).

Současné užívání tikagreloru zvyšuje expozici vůči dabigatranu a může způsobit farmakodynamickou interakci, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.5).

Ve studii prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS, byl dabigatran-etexilát spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních krvácení, které bylo statisticky významné při podávání dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně. Toto zvýšení rizika bylo pozorováno u starších pacientů (ve věku 75 let a starších). Riziko gastrointestinálního krvácení zvyšuje podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA), klopidogrelu nebo nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID), stejně jako přítomnost esofagitidy, gastritidy nebo gastroesofageálního refluxu. U těchto pacientů s fibrilací síní je třeba zvážit dávku 220 mg dabigatranu, podávanou ve formě 1 tobolky po 110 mg dvakrát denně a dodržovat dávkování doporučené v bodě 4.2. K prevenci gastrointestinálního krvácení je možno zvážit podávání inhibitorů protonové pumpy.

Riziko krvácení může být zvýšené u pacientů, kteří jsou současně léčeni selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors) nebo selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI = selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors) (viz bod 4.5).

V průběhu léčby se doporučuje pečlivé klinické sledování (sledování, zda nedochází ke vzniku příznaků svědčících pro krvácení nebo anémii), zejména pokud se rizikové faktory kombinují (viz bod 5.1).

Tabulka 1 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení. Odkaz také na kontraindikace v bodě 4.3.

Tabulka 1: Faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení

Farmakodynamické a farmakokinetické faktory	<u>Věk ≥ 75 let</u>
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<p><u>Hlavní:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 – 50 ml/min) • současné podávání inhibitorů glykoproteinu P (některé inhibitory glykoproteinu P jsou kontraindikovány, viz bod 4.3 a 4.5) <p><u>Vedlejší:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nízká tělesná hmotnost (< 50 kg)
Farmakodynamické interakce	<ul style="list-style-type: none"> • ASA • NSAID • klopidogrel • SSRI nebo SNRI • jiné léky ovlivňující hemostázu
Onemocnění / lékařské výkony / zákroky, 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

Poruchy, 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 riziko-přínos. Přípravek Pradaxa je možné podávat, pouze pokud přínos převáží nad rizikem krvácení.

Při podávání přípravku Pradaxa obecně není nutno rutinně monitorovat antikoagulační účinek. Měření úrovně antikoagulace související s dabigatranem však může být užitečné pro vyvarování se nadměrně vysoké expozici dabigatranu v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů. Test INR je u pacientů léčených přípravkem Pradaxa nespolehlivý a byla hlášena falešně pozitivní zvýšení INR. Proto by test INR neměl být prováděn. Dilutovaný trombinový čas (dTT), ecarinový koagulační čas (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale tyto testy nejsou standardizovány a výsledky je nutno interpretovat s opatrností (viz bod 5.1).

Tabulka 2 uvádí hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough), které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení (viz bod 5.1)

Tabulka 2: Hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení

Test (hodnota při minimální koncentraci)	Indikace
	SPAF a DVT/PE
dTT (ng/ml)	> 200
ECT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 3
aPTT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 2
INR	neměl by být prováděn

Pacienti, u kterých dojde k akutnímu selhání ledvin, musí přípravek Pradaxa přestat užívat (viz bod 4.3).

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

Pokud dojde k závažnému krvácení, je nutno léčbu přerušit a vyšetřením zjistit zdroj krvácení (viz bod 4.9).

Léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení, by neměly být současně s přípravkem Pradaxa podávány nebo by měly být podávány s opatrností (viz bod 4.5).

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 (dílutovaný trombinový čas), ECT (ecarinový test) nebo aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) nepřesahujícími horní hranice normy (ULN) místních referenčních hodnot.

Interakce s induktory glykoproteinu P

Očekává se, že současné podávání dabigatran-etexilátu s induktory glykoproteinu P (jako je například rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin nebo fenytoin) povede ke snížení plazmatické koncentrace dabigatranu, a proto je třeba se mu vyhnout (viz body 4.5 a 5.2).

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 přípravkem Pradaxa není nutno přerušovat z důvodu kardioverze. Léčbu přípravkem Pradaxa (150 mg dvakrát denně) není nutno přerušovat u pacientů podstupujících katetizační 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 renální insuficiencí 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 přerušit. Pokud je nutno antikoagulační účinek přípravku Pradaxa rychle zrušit, je k dispozici specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum).

Zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu vystavuje pacienty riziku trombózy, které vyplývá z jejich základního onemocnění. Léčbu přípravkem Pradaxa lze znovu zahájit 24 hodin po podání přípravku Praxbind (idarucizumabum), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo adekvátní hemostázy.

Subakutní operace/výkony

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně přerušit. Pokud je to možné, měly by 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 přípravku Pradaxa 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, zvažte vysazení přípravku Pradaxa 2 – 4 dny před operací. Clearance dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí může trvat déle. To je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv výkonem.

Tabulka 3 shrnuje pravidla pro přerušeni léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony.

Tabulka 3: Pravidla pro přerušeni léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony

Funkce ledvin (CrCL v ml/min)	Odhadovaný poločas (v hodinách)	Podávání dabigatranu 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)

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 katetrů. Po odstranění katetru 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 by měla být po invazivní proceduře nebo chirurgickém výkonu zahájena co nejdříve, jakmile to umožní klinický stav a je dosaženo adekvátní hemostázy.

Pacienti s rizikem krvácení nebo pacienti s rizikem nadměrné expozice, zejména pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30 – 50 ml/min), musí 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

K dispozici jsou omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti dabigatranu u těchto pacientů, a proto musí být léčeni s opatrností.

Infarkt myokardu (SPAF)

Ve studii fáze III RE-LY (viz bod 5.1) byl celkový výskyt infarktu myokardu 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 infarktu myokardu pozorováno v následujících podskupinách, a to s podobným relativním rizikem: pacienti s infarktem myokardu 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 infarktu myokardu u pacientů současně užívajících kyselinu acetylsalicylovou s klopidogrelem nebo klopidogrel samotný.

Infarkt myokardu (DVT/PE)

Ve třech studiích kontrolovaných aktivní látkou byl hlášen vyšší výskyt infarktu myokardu 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 dlouhodobé studii RE-MEDY. Zvýšení bylo v této studii statisticky významné (p=0,022).

Ve studii RE-SONATE, která porovnávala dabigatran-etexilát s placebem, byl výskyt infarktu myokardu 0,1 % u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát a 0,2 % u pacientů, kteří dostávali placebo.

Pacienti s aktivním maligním nádorovým onemocněním (DVT/PE)

Účinnost a bezpečnost nebyla stanovena u pacientů s DVT/PE a aktivním maligním nádorovým onemocněním.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antikoagulancia a inhibitory agregace trombocytů

Nejsou žádné nebo jen omezené zkušenosti s následující léčbou, která může zvýšit riziko krvácení při jejich souběžném podávání s přípravkem Pradaxa: antikoagulancia jako je nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny a deriváty heparinu (fondaparinux, desirudin), trombolytika a antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulancia (viz bod 4.3) a léčivé přípravky ovlivňující agregaci krevních destiček jako je GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfipyrazon (viz bod 4.4).

Z omezených údajů získaných ve fázi III studie RE-LY u pacientů s fibrilací síní bylo pozorováno, že souběžná léčba dalšími perorálními nebo parenterálními antikoagulancii zvyšuje míru výskytu závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu přibližně 2,5krát, zejména v souvislosti se situacemi, kdy se mění jedno antikoagulans za druhé (viz bod 4.3).

Nefrakcionovaný heparin lze podávat v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz body 4.3).

Z údajů získaných ve fázi III studie RE-LY (viz bod 5.1) bylo pozorováno, že současné podávání antiagregancií, ASA nebo klopidogrelu přibližně zdvojnásobuje riziko závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu (viz bod 4.4).

Klopidogrel: Ve studii fáze I 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 $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry účinku dabigatranu či inhibice agregace trombocytů jako ukazatel účinku klopidogrelu zůstaly v podstatě beze změny při srovnání kombinované léčby s odpovídajícími monoterapiemi. Při nasycovací dávce 300 mg nebo 600 mg klopidogrelu se $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily asi o 30 – 40 % (viz bod 4.4) (viz také odstavec o ASA níže).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): Účinek současného podávání dabigatran-etexilátu a ASA na riziko krvácení byl studován u pacientů s fibrilací síní ve studii fáze II, ve které bylo použito randomizovaného současného podávání ASA. Na základě analýzy logistické regrese 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).

NSAID: Bylo prokázáno, že podávání nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků ke krátkodobé perioperační analgézi není spojeno se zvýšeným rizikem krvácení při společném podávání s dabigatran-etexilátem. Při chronickém podávání ve studii RE-LY nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky zvýšily riziko krvácení přibližně o 50 % u dabigatran-etexilátu i warfarinu. Z tohoto důvodu se vzhledem k riziku krvácení zejména u NSAID s eliminačním poločasem delším než 12 hodin doporučuje pečlivě sledovat, zda se neobjeví známky krvácení (viz bod 4.4).

Nízkomolekulární hepariny (LMWH): Současné podávání LMWH jako je enoxaparin spolu s dabigatran-etexilátem nebylo specificky hodnoceno. Po přechodu z 3 dny trvajícího podávání

enoxaparinu s.c. v dávce 40 mg jednou denně byla expozice vůči dabigatranu 24 hodin po poslední dávce enoxaparinu lehce nižší než expozice po podávání dabigatran-etexilátu samotného (po jednotlivé 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 významné. Jiné testy koagulace ve vztahu k dabigatranu se předlčením enoxaparinem významně nezměnily.

Interakce spojené s dabigatran-etexilátem a metabolickým profilem dabigatranu

Dabigatran-etexilát a 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.

Transportní interakce

Inhibitory glykoproteinu P

Dabigatran-etexilát je substrátem efluxního přenašeče P-gp. Očekává se, že současné podávání inhibitorů P-gp (jako je amiodaron, verapamil, chinidin, ketokonazol, dronedaron, klarithromycin a tikagrelor) povede ke zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu.

Pokud není jinak specificky popsáno, je při současném podávání dabigatranu spolu se silnými inhibitory P-gp nutné pacienta pečlivě klinicky sledovat (pro známky krvácení nebo anémie). S identifikací pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí dabigatranu může napomoci koagulační test (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Podávání následujících silných inhibitorů glykoproteinu P je kontraindikováno: systémové podávání ketokonazolu, cyklosporinu, itraconazolu a dronedaronu (viz bod 4.3). Souběžná léčba s takrolimem se nedoporučuje. U slabých až středně silných inhibitorů glykoproteinu P je nutná opatrnost (například u amiodaronu, posakonazolu, chinidinu, verapamilu a tikagreloru) (viz body 4.2 a 4.4).

Ketokonazol: Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu o 138 % a celkové hodnoty C_{max} dabigatranu o 135 %, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny o 153 %, respektive o 149 %. Čas do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace, terminální poločas a střední hodnota doby eliminace nebyly ketokonazolem ovlivněny (viz bod 4.4). Současné podávání se systémově podávaným ketokonazolem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Dronedaron: Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily hodnoty celkové $AUC_{0-\infty}$ respektive C_{max} dabigatranu asi 2,4násobně respektive 2,3násobně (+136 % respektive 125 %), a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně respektive 1,9násobně (+114 % a 87 %) po jednotlivé dávce 400 mg. Terminální poločas a renální clearance dabigatranu nebyly dronedaronem ovlivněny. Když byly jednotlivé respektive opakované dávky dronedaronu podávány 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu, zvýšení $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu bylo 1,3násobné respektive 1,6násobné. Současná léčba dronedaronem je kontraindikována.

Amiodaron: Při současném podávání přípravku Pradaxa spolu s jednorázovou perorální dávkou 600 mg amiodaronu se rozsah a rychlost vstřebávání amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA podstatně nezměnily. Plocha pod křivkou (AUC) dabigatranu se zvýšila asi o 60 %, jeho maximální koncentrace (C_{max}) asi o 50 %. Mechanismus interakce nebyl zcela objasněn. S ohledem na dlouhý poločas amiodaronu může potenciál pro lékovou interakci přetrvávat týdny po vysazení amiodaronu (viz body 4.2 a 4.4). Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s amiodaronem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Chinidin: Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou druhou hodinu až do celkové dávky 1000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně tři za sebou jdoucí dny, 3. den buď s chinidinem nebo bez něj. Při současném podávání s chinidinem se $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu zvýšila v průměru o 53 % a C_{max} dabigatranu o 56 % (viz body 4.2 a 4.4). Doporučuje se pečlivé monitorování, pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s chinidinem, zejména u pacientů s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Verapamil: Při současném perorálním podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s verapamilem, byly 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 C_{max} přibližně o 180 % a AUC asi o 150 %). Účinek se postupně snižoval po podání lékové formy s prodlouženým uvolňováním (zvýšení C_{max} zhruba o 90 % a AUC přibližně o 70 %) nebo po podání opakovaných dávek verapamilu (zvýšení C_{max} asi o 60 % a AUC asi o 50 %).

U pacientů, kteří současně užívají dabigatran-etexilát a verapamil, by dávka přípravku Pradaxa měla být snížena na 220 mg užívaných ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s verapamilem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Nebyla pozorována významná interakce, pokud byl verapamil podáván 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu (zvýšení C_{max} asi o 10 % a AUC asi o 20 %). Vysvětlením je úplná absorpce dabigatranu po 2 hodinách (viz bod 4.4).

Klarithromycin: Pokud byl klarithromycin podáván v dávce 500 mg dvakrát denně společně s dabigatran-etexilátem u zdravých dobrovolníků, bylo pozorováno zvýšení AUC přibližně o 19 % a C_{max} asi o 15 %, což nevyvolalo žádné obavy ohledně klinické bezpečnosti. Avšak u pacientů léčených dabigatranem nemůže být klinicky relevantní interakce vyloučena, pokud je dabigatran podáván v kombinaci s klarithromycinem. Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s klarithromycinem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Tikagrelor: Pokud byla jedna dávka 75 mg dabigatran-etexilátu podána současně s úvodní dávkou 180 mg tikagreloru, došlo ke zvýšení hodnoty AUC dabigatranu 1,73násobně a C_{max} 1,95násobně (+73 % respektive 95 %). Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně a 1,46násobně (+56% a 46%) u C_{max} . respektive AUC.

Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu) zvýšilo $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,49násobně (+49 %) a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,65násobně (+65 %) 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 $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu bylo sníženo na 1,27násobné (+27 %) a $C_{max,ss}$ dabigatranu na 1,23násobné (+23 %) 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 upravenou $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,26násobně a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.

Následně uvedené silné inhibitory glykoproteinu P nebyly klinicky hodnoceny, ale z výsledků *in vitro* lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu:

Itrakonazol a cyklosporin: podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).

In vitro bylo zjištěno, že takrolimus má podobnou míru inhibičního účinku na glykoprotein P jako byla pozorována u itraconazolu a cyklosporinu. Dabigatran-etexilát nebyl klinicky studován společně s takrolimem. Omezená klinická data s dalším substrátem glykoproteinu P (everolimus) však naznačují, že inhibice glykoproteinu P takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů glykoproteinu P. Na základě těchto dat se souběžná léčba s takrolimem nedoporučuje.

Posakonazol také inhibuje glykoprotein P do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání přípravku Pradaxa s posakonazolem je nutná opatrnost.

Induktory glykoproteinu P

Očekává se, že současné podávání induktoru P-gp (jako je rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin nebo fenytoin) bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu a je třeba se mu vyhnout (viz body 4.4 a 5.2).

Rifampicin: Předcházející podávání rifampicinu jako zkušebního induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou plazmatickou koncentraci dabigatranu o 65,5 % a celkovou expozici vůči dabigatranu o 67 %. Po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil a v důsledku toho se 7. den od vysazení rifampicinu expozice vůči dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebyl pozorován žádný další nárůst biologické dostupnosti.

Další léčivé přípravky ovlivňující glykoprotein P

Inhibitory proteáz včetně je ritonaviru, jeho kombinací s jinými inhibitory proteáz mají vliv na glykoprotein P (inhibiční nebo indukční). Nebyly hodnoceny, a proto se jejich současné podávání s přípravkem Pradaxa nedoporučuje.

Substrát glykoproteinu P

Digoxin: Ve studii provedené u 24 zdravých dobrovolníků byl přípravek Pradaxa podáván spolu s digoxinem. Nebyly zjištěny žádné změny hladin digoxinu a žádné klinicky významné změny hladin dabigatranu.

Souběžná léčba selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)

Ve studii RE-LY zvyšovaly SSRI a SNRI riziko krvácení ve všech léčebných skupinách.

Žaludeční pH

Pantoprazol: Při současném podávání přípravku Pradaxa spolu s pantoprazolem bylo pozorováno přibližně 30% snížení plochy pod křivkou plazmatické koncentrace dabigatranu v závislosti na čase. Spolu s přípravkem Pradaxa byly v klinických studiích podávány vedle pantoprazolu i jiné inhibitory protonové pumpy (PPI) a nezdá se, že by současné podávání PPI snižovalo účinnost přípravku Pradaxa.

Ranitidin: Současné podávání přípravku Pradaxa spolu s ranitidinem nemělo žádný klinicky významný účinek na rozsah vstřebávání dabigatranu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

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

Těhotenství

O užívání dabigatran-etexilátu během těhotenství je k dispozici jen omezené množství údajů. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Přípravek Pradaxa nesmí být podáván během těhotenství, pokud není jeho podávání zcela nezbytné.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku dabigatranu na kojence během kojení. Kojení by se mělo při léčbě přípravkem Pradaxa přerušit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u člověka.

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 hladinu ve srovnání s pacienty). 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 hladinu ve srovnání s pacienty), 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 hladině 4násobně vyšší než hladiny pozorované u pacientů).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pradaxa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V pivotalní studii hodnotící prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní bylo celkem 12 042 pacientů léčených dabigatran-etexilátem. Z nich bylo 6059 léčeno dávkou 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně a 5983 dostávalo dávku 110 mg dvakrát denně.

Ve 2 aktivně kontrolovaných studiích léčby DVT/PE s názvem RE-COVER a RE-COVER II bylo do analýzy bezpečnosti dabigatran-etexilátu zahrnuto celkem 2553 pacientů. Všichni pacienti dostávali dávku 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně. Nežádoucí účinky na oba druhy léčby, tj. dabigatran-etexilát a warfarin, jsou počítány od prvního užití dabigatran-etexilátu nebo warfarinu po ukončení parenterální léčby (léčebné období pouze s perorálním podáváním). To zahrnuje všechny nežádoucí účinky, které nastaly během léčby dabigatranem. Jsou zde zahrnuty všechny nežádoucí účinky, které nastaly během léčby warfarinem, s výjimkou těch, které se vyskytly během období překrývání parenterální léčby a léčby warfarinem.

Celkem 2114 pacientů bylo léčeno v aktivně kontrolované studii prevence DVT/PE s názvem RE-MEDY a v placebem kontrolované studii prevence DVT/PE s názvem RE-SONATE. Všichni pacienti dostávali dávku 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně.

Celkově 22 % pacientů s fibrilací síní, kterým byl podáván přípravek Pradaxa k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie (dlouhodobá léčba až na 3 roky), 14 % pacientů léčebných pro

DVT/PE a 15 % pacientů, kterým byl podáván přípravek k prevenci DVT/PE, zaznamenalo nežádoucí účinky.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je krvácení, které nastalo celkem přibližně u 16,6 % pacientů s fibrilací síní léčených dlouhodobě k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a u 14,4 % pacientů léčených pro DVT/PE. Dále se krvácení vyskytlo u 19,4% pacientů ve studii prevence DVT/PE s názvem RE-MEDY a u 10,5 % pacientů ve studii prevence DVT/PE s názvem RE-SONATE.

Jelikož populace pacientů léčených ve výše uvedených třech indikacích nejsou srovnatelné a krvácivé příhody jsou rozloženy do několika tříd orgánových systémů (TOS), je souhrnný popis závažného krvácení a jakéhokoliv krvácení rozdělen podle indikace a uveden v tabulkách 5, 6, 7 a 8 níže.

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky hlášené ve studii prevence tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní a ve studiích léčby a prevence DVT/PE. 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů / Preferovaný název	Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní	Léčba a prevence DVT/PE
Poruchy krve a lymfatického systému		
Anémie	Časté	Méně časté
Snížení koncentrace hemoglobinu	Méně časté	Není známo
Trombocytopenie	Méně časté	Vzácné
Snížení hematokritu	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Méně časté	Méně časté
Vyrážka	Méně časté	Méně časté
Svědění	Méně časté	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné	Vzácné
Angioedém	Vzácné	Vzácné
Kopřivka	Vzácné	Vzácné
Bronchospasmus	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému		
Intrakraniální krvácení	Méně časté	Vzácné
Cévní poruchy		
Hematom	Méně časté	Méně časté
Krvácení	Méně časté	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Epistaxe	Časté	Časté
Hemoptýza	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy		
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté
Bolest břicha	Časté	Méně časté

Průjem	Časté	Méně časté
Dyspepsie	Časté	Časté
Nauzea	Časté	Méně časté
Rektální krvácení	Méně časté	Časté
Krvácení z hemoroidů	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Méně časté	Méně časté
Zánět žaludku a jícnu	Méně časté	Méně časté
Gastroesofageální reflux	Méně časté	Méně časté
Zvracení	Méně časté	Méně časté
Dysfagie	Méně časté	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest		
Abnormální jaterní funkce/abnormální hodnoty funkčních jaterních testů	Méně časté	Méně časté
Zvýšená hodnota alaninaminotransferázy	Méně časté	Méně časté
Zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy	Méně časté	Méně časté
Zvýšení jaterních enzymů	Vzácné	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
Kožní krvácení	Časté	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		
Hemartros	Vzácné	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest		
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Krvácení v místě injekčního vpichu	Vzácné	Vzácné
Krvácení v místě katetru	Vzácné	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Traumatické krvácení	Vzácné	Méně časté
Krvácení v místě incize	Vzácné	Vzácné

Krvácení

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

Tabulka 5 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 5: 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 %)
--------------------	-----------------	-----------------	-----------------

Závažné krvácení bylo definováno tak, aby splnilo jedno nebo více z následujících kritérií:
Krvácení spojené se snížením koncentrace hemoglobinu nejméně o 20 g/l nebo vedoucí k transfúzi nejméně 2 jednotek krve nebo erytrocytární masy.
Symptomatické krvácení do kritické oblasti nebo orgánu: nitrooční, intrakraniální, intraspinální nebo intramuskulární s kompartmentovým syndromem, retroperitoneální krvácení, intraartikulární krvácení nebo krvácení do perikardu.

Závažné krvácení bylo klasifikováno jako život ohrožující, jestliže splnilo jedno nebo více z následujících kritérií:

Fatální krvácení; symptomatické intrakraniální krvácení; pokles hemoglobinu nejméně o 50 g/l; transfúze nejméně 4 jednotek krve nebo erytrocytární masy; krvácení spojené s hypotenzí vyžadující nitrožilní podání inotropních léčivých přípravků; krvácení vyžadující chirurgický zákrok.

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 výskyt 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 rizik 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 rizik 1,48 [$p = 0,0005$]). Tento účinek byl pozorován zejména pacientů ve věku ≥ 75 let.

Klinická prospěšnost podávání dabigatranu ve srovnání s warfarinem, pokud jde o prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a snížení rizika intrakraniálního krvácení, je zachována napříč jednotlivými podskupinami, například v podskupině s poruchou funkce ledvin, při současném užívání léků, jako jsou antiagregancia nebo inhibitory P-gp a nezávisle na věku. 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 hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů (léčba DVT/PE)

Tabulka 6 uvádí krvácivé příhody v souhrnu pivotních studiích RE-COVER a RE-COVER II, které testovaly léčbu hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V souhrnu studií byly na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % primární cílové parametry - závažné krvácení, závažné nebo klinicky významné krvácení a jakékoliv krvácení - významně nižší než u warfarinu.

Tabulka 6: Krvácivé příhody ve studiích RE-COVER a RE-COVER II, které testovaly léčbu hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE)

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizika oproti warfarinu (95% interval spolehlivosti)
Pacienti zahrnutí do analýzy bezpečnosti	2456	2462	
Závažná krvácivá příhoda	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)
Závažná krvácivá	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)

příhoda/klinicky významné krvácení			
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 překrývání parenterální léčby a léčby warfarinem.

Definice závažných krvácivých příhod (major bleeding events = MBE) odpovídala doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Krvácivá příhoda byla kategorizována jako závažná krvácivá příhoda (MBE), pokud splnila alespoň jedno z následujících kritérií:

- Fatální krvácení
- Symptomatické krvácení do kritické oblasti nebo orgánu, jako je krvácení intrakraniální, intraspinální, nitrooční, retroperitoneální, intrartikulární nebo perikardiální nebo intramuskulární s kompartmentovým syndromem. Aby bylo krvácení do kritické oblasti nebo orgánu klasifikováno jako závažná krvácivá příhoda (MBE), muselo být spojeno se vznikem klinických příznaků.
- Krvácení spojené s poklesem hemoglobinu o 20 g/l (1,24 mmol/l) nebo vyšším, nebo vedoucí k transfuzi nejméně 2 jednotek krve nebo erytrocytární masy.

Tabulka 7 uvádí krvácivé příhody v pivotní studii RE-MEDY, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Některé krvácivé příhody (MBE/CRBE; jakékoliv krvácení) byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících dabigatran-etexilát ve srovnání s pacienty, kteří užívali warfarin.

Tabulka 7: Krvácivé příhody ve studii RE-MEDY, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE)

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizika oproti warfarinu (95% interval spolehlivosti)
Počet léčených pacientů	1430	1426	
Závažné krvácení	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*
Závažná krvácivá příhoda/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/léčeb

Definice závažných krvácivých příhod (MBE) odpovídala doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis), jak je popsáno v RE-COVER a RE-COVER II.

Tabulka 8 uvádí krvácivé příhody v pivotní studii RE-SONATE, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Výskyt MBE a kombinace MBE/CRBE a výskyt jakéhokoli krvácení byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících placebo ve srovnání s pacienty, kteří užívali dabigatran-etexilát.

Tabulka 8: Krvácivé příhody ve studii RE-SONATE, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE)

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Placebo	Poměr rizika oproti placebo (95% interval spolehlivosti)
Počet léčených pacientů	684	659	
Závažné krvácení	(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*
Závažná krvácivá příhoda/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 jedné z léčeb

Definice závažných krvácivých příhod (MBE) odpovídala doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis), jak je popsáno v RE-COVER a RE-COVER II.

Infarkt myokardu

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

Ve studii RE-LY byl roční výskyt infarktu myokardu při podávání dabigatran-etexilátu, ve srovnání s warfarinem, zvýšen z 0,64 % (pro warfarin) na 0,82 % (pro dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně), respektive na 0,81 % (pro dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně) (viz bod 5.1).

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

Ve třech aktivně kontrolovaných studiích byl hlášen vyšší výskyt infarktu myokardu 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 dlouhodobé studii RE-MEDY. Zvýšení bylo v této studii statisticky významné (p=0,022).

Ve studii RE-SONATE, která porovnávala dabigatran-etexilát s placebem, byl výskyt infarktu myokardu 0,1 % u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát, a 0,2 % u pacientů, kteří dostávali placebo (viz bod 4.4).

Pediatrická populace (DVT/PE)

V klinické studii 1160.88 celkem 9 dospívajících pacientů (ve věku 12 až < 18 let) s diagnózou primární VTE dostávalo úvodní perorální dávku dabigatran-etexilátu 1,71 (\pm 10 %) mg/kg tělesné hmotnosti. Na základě koncentrací dabigatranu určených testem dilutovaného trombinového času a na základě klinického hodnocení, byla dávka dabigatran-etexilátu přizpůsobena cílové dávce 2,14 (\pm 10 %) mg/kg tělesné hmotnosti. Při léčbě se u 2 pacientů (22,1 %) objevily mírné související nežádoucí účinky (gastroezofageální reflux/bolest břicha; abdominální diskomfort) a u 1 pacienta (11,1 %) došlo k nesouvisejícímu závažnému nežádoucímu účinku (rekurence VTE v oblasti nohy) v období po léčbě > 3 dny po ukončení dabigatran-etexilátu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Dávky dabigatran-etexilátu 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 dovolí 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 přípravkem Pradaxa. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza. V závislosti na klinické situaci a podle úvahy ošetřujícího lékaře se zajistí vhodná podpůrná léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada krevního objemu.

Pro situace, které vyžadují rychlé zrušení antikoagulačního účinku přípravku Pradaxa, je dostupný specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum), který antagonizuje farmakodynamický účinek přípravku Pradaxa (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. Pozornost je třeba věnovat také podání koncentrátů krevních destiček v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregancia. Veškerá symptomatická léčba musí být podána dle zvážení lékaře.

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

Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích (viz bod 5.2).

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 hydrolyzy 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 také volný trombin, trombin navázaný na fibrin a trombinem navozenou agregaci krevních destiček.

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, kterou 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 vysoké hodnoty aPTT o tom, že je pacient antikoagulován.

Obecně lze předpokládat, že tato měření antikoagulační aktivity mohou odrážet hladiny dabigatranu a mohou 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 2), je považováno za situaci spojenou se zvýšeným rizikem krvácení.

Geometrický průměr hodnot vrcholových plazmatických koncentrací dabigatranu v rovnovážném 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 rozmezí 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 rozmezí 25. - 75. percentilu).

U pacientů s NVFS 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 sekund,
- 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.

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 rozmezím 38,6 – 94,5 ng/ml (v rozmezí 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 2,3krát 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 (SPAF)

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

Klinický důkaz účinnosti dabigatran-etexilátu pochází ze studie RE-LY (Randomized 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 dabigatran-etexilát není horší (je non-inferiorní) než warfarin ve snížení výskytu složeného cílového parametru - cévní mozková příhoda a systémová embolie. Bylo také analyzováno, zda je dabigatran účinnější (statistická superiorita).

Ve studii RE-LY bylo randomizováno celkem 18113 pacientů s průměrným věkem 71,5 roku a s průměrným CHADS₂ 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 není horší (je non-inferiorní) než warfarin 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. Výskyt závažného krvácení byl u této dávky srovnatelný s warfarinem. Výskyt infarktu myokardu byl ve srovnání s warfarinem mírně zvýšený u dabigatran-etexilátu 110 mg dvakrát denně (poměr rizik 1,29; p = 0,0929), respektive dabigatran-etexilátu 150 mg dvakrát denně (poměr rizik 1,27; p = 0,1240). Při zlepšení monitorování INR se pozorované přínosy dabigatran-etexilátu v porovnání s warfarinem snižují.

Tabulky 9-11 uvádí podrobné klíčové výsledky u celkové populace:

Tabulka 9: Analýza prvního výskytu cévní mozkové příhody 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 rizik vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p superiority	p = 0,2721	p = 0,0001	

% se vztahuje k ročnímu výskytu příhod

Tabulka 10: Analýza prvního výskytu ischemických nebo krvácivých cévních mozkových příhod 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 rizik vs. warfarin (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
hodnota p	0,3553	0,0001	
Systémová embolie			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
hodnota p	0,3099	0,1582	
Ischemická CMP			
Incidence (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
hodnota p	0,3138	0,0351	
Krvácivá CMP			
Incidence (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
hodnota p	0,0001	< 0,0001	

% se vztahuje k ročnímu výskytu příhod

Tabulka 11: Analýza úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulárního přežívání 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 ze všech příčin			
Incidence (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
hodnota p	0,1308	0,0517	
Úmrtí z vaskulárních příčin			
Incidence (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
hodnota p	0,2081	0,0430	

% se vztahuje k ročnímu výskytu příhod

Tabulky 12-13 uvádějí výsledky primárního cílového parametru účinnosti a bezpečnosti v odpovídajících subpopulacích:

Pro primární cílový parametr cévní mozková příhoda a systémová embolie nebyly zjištěny žádné podskupiny (t.j. věk, váha, pohlaví, funkce ledvin, etnikum atd.) s odlišným poměrem rizik ve srovnání s warfarinem.

Tabulka 12: Poměr rizik a 95% CI pro cévní mozkovou příhodu/systémovou embolii podle podskupin

Cíl	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně versus warfarin	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně versus 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 primární cílový parametr bezpečnosti - závažné krvácení - 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 s antiagregancii, ASA nebo klopidogrelem přibližně zdvojnásobuje míru výskytu závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu. Neexistovala žádná významná interakce léčebných účinků a podskupin dle renálních funkcí a skóre CHADS₂.

Tabulka 13: Poměr rizik a 95% CI pro závažné krvácení podle podskupin

Cíl	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně versus warfarin	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně versus 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)
Podání ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Podání 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 (s názvem RELY-ABLE) poskytlo dodatečné bezpečnostní informace pro skupinu pacientů, kteří pokračovali v užívání stejné dávky dabigatran-etexilátu, jakou měli ve studii RE-LY. Pacienti byli vhodní pro studii RELY-ABLE pokud trvale neukončili studovanou 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 sledování až 43 měsíců po ukončení studie RE-LY (celková průměrná doba sledování ve studiích RE-LY a RELY-ABLE byla 4,5 roku). Celkem bylo zařazeno 5897 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 trvání 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.

Výskyt sledovaných příhod zahrnujících závažné krvácení a další krvácivé příhody byly shodné s výskytem pozorovaným ve studii RE-LY.

Pacienti podstupující katetrizační ablaci u fibrilace síní

Byla provedena prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická explorativní studie se zaslepeným, centrálně posuzovaným hodnocením cílového parametru (RE-CRICUIT) u 704 pacientů, kteří měli stabilní antikoagulační léčbu. Studie porovnávala nepřerušované podávání dabigatran-etexilátu 150 mg dvakrát denně s nepřerušovaným podáváním warfarinu v dávkování upraveném dle INR při katetrizační ablaci paroxysmální nebo perzistentní fibrilace síní. Ze 704 zařazených pacientů 317 podstoupilo ablaci fibrilace síní při nepřerušovaném podávání dabigatranu a 318 podstoupilo ablaci fibrilace síní při nepřerušovaném podáváním warfarinu. Všichni pacienti podstoupili před katetrizační ablaci transezofageální echokardiografii (TEE). Primární výsledek (posuzovaný jako závažné krvácení podle kritérií ISTH) nastal u 5 (1,6 %) pacientů ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 22 (6,9 %) pacientů ve skupině s warfarinem (rozdíl rizik -5,3 %, 95% CI -8,4, -2,2; $p = 0,0009$). Nedošlo k žádné cévní mozkové příhodě/systémové embolizaci/TIA (kompozitní) v ramenu s dabigatran-etexilátem a jedna příhoda (TIA) se objevila v ramenu s warfarinem od doby ablace do 8 týdnů po ablaci. Tato explorativní studie ukázala, že dabigatran-etexilát byl spojen s významným snížením míry MBE v porovnání s warfarinem upraveným podle INR při ablaci.

Pediatrická populace (SPAF)

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatrické populace pro indikaci prevence tromboembolických příhod (pro informace k použití v pediatrii viz bod 4.2).

Etnický původ (SPAF)

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany.

Klinická účinnost a bezpečnost (léčba DVT/PE)

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u dospělých pacientů (léčba DVT/PE)

Účinnost a bezpečnost byla zkoumána 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 2x 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 není horší (je non-inferiorní) než warfarin 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 5153 pacientů a 5107 z nich bylo léčeno.

Doba 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 %.

Studie ukázaly, že léčba dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně není horší (je non-inferiorní) než léčba warfarinem (hranice pro non-inferioritu: RE-COVER a RE-COVER II: 3,6 pro rozdíl rizik a 2,75 pro poměr rizik – hazard ratio).

Tabulka 14: 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	2553	2554
Rekurence symptomatické VTE a úmrťi ve spojitosti s VTE	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Poměr rizika proti warfarinu (95% interval spolehlivosti)	1,09 (0,77, 1,54)	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrťi ze všech příčin	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % interval spolehlivosti	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatická DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % 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
Úmrťi ve spojitosti s VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % interval spolehlivosti	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Úmrťi ze všech příčin	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % interval spolehlivosti	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Etnický původ (DVT/PE léčba)

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany.

Pediatrická populace (DVT/PE léčba)

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu DVT/PE (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Farmakokinetika a farmakodynamika dabigatran-etexilátu podávaného dvakrát denně po dobu tří po sobě jdoucích dní (celkem 6 dávek) na konci standardní antikoagulační léčby byla hodnocena v otevřené studii bezpečnosti a snášenlivosti u 9 stabilních dospívajících pacientů (věk 12 až < 18 let). Všichni pacienti dostali úvodní perorální dávku 1,71 (\pm 10 %) mg/kg dabigatran-etexilátu (80 % dávky dospělých pacientů ve výši 150 mg/70 kg přizpůsobených na hmotnost pacienta). Na základě koncentrací dabigatranu a klinického hodnocení byla dávka následně upravena na cílovou dávku 2,14 (\pm 10 %) mg/kg dabigatran-etexilátu (100 % dávky pro dospělé přizpůsobené na hmotnost pacienta). U tohoto malého počtu adolescentů byly tobolky dabigatran-etexilátu očividně snášeny s jen

třemi mírnými a přechodnými gastrointestinálními nežádoucími účinky hlášenými dvěma pacienty. Při relativně nízké expozici byla koagulace po 72 hodinách (předpokládaná minimální hladina dabigatranu v rovnovážném stavu nebo blízko podmínek rovnovážného stavu) jen mírně prodloužena s maximem aPTT na 1,60násobku, ECT na 1,86násobku a testem Hemoclot[®] TT (Anti-FIIa) na 1,36 násobku. Plazmatické koncentrace dabigatranu pozorované po 72 hodinách byly relativně nízké, mezi 32,9 ng/ml a 97,2 ng/ml na konečných dávkách mezi 100 mg a 150 mg (geometrický průměr – gMean dávky se normalizoval na celkovou plazmatickou koncentraci dabigatranu 0,493 ng/ml/mg).

Klinická účinnost a bezpečnost (prevence DVT/PE)

Prevence recurence hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u dospělých pacientů (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 vitamínu K.

Cílem studie RE-MEDY bylo porovnat bezpečnost a účinnost perorálního dabigatran-etexilátu (150 mg 2x denně) oproti warfarinu (cílové INR 2,0-3,0) při dlouhodobé léčbě a prevenci recurence symptomatické DVT a/nebo PE. Celkem bylo randomizováno 2866 pacientů a 2856 pacientů bylo léčeno. Trvání léčby dabigatran-etexilátem se pohybovalo 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 není horší (je non-inferiorní) než warfarin (hranice pro non-inferioritu: 2,85 pro poměr rizik - hazard ratio a 2,8 pro rozdíl rizik).

Tabulka 15: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) do konce období po léčbě pro studii RE-MEDY

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Počet léčených pacientů	1430	1426
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Poměr rizika proti warfarinu (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 oproti warfarinu (%)	0,4	
95% interval spolehlivosti		
Hranice pro non-inferiorita	2,8	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ze všech příčin	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % interval spolehlivosti	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatická DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatická PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % interval spolehlivosti	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Úmrtí ve spojitosti s VTE	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % interval spolehlivosti	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Úmrtí ze všech příčin	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cílem studie RE-SONATE bylo zhodnotit vyšší účinnost (superioritu) dabigatran-etexilátu oproti placebo 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 dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně bez potřeby monitorace.

Studie RE-SONATE prokázala, že dabigatran-etexilát byl účinnější (superiorní) oproti placebo 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 rizik – hazard ratio) během léčebného období ($p < 0,0001$). Všechny sekundární analýzy a analýzy senzitivity primárního cíle a všech sekundárních cílů ukázaly superioritu dabigatran-etexilátu oproti placebo.

Studie zahrnovala observační následné sledování po dobu 12 měsíců po ukončení léčby. Po přerušení podávání studijní 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 placebo (poměr rizika 0,61 (95% CI 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tabulka 16: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) do konce období po léčbě pro studii RE-SONATE.

	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 proti placebu (95% interval spolehlivosti)	0,08 (0,02; 0,25)	
Hodnota p pro superioritu	< 0,0001	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ze všech příčin	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % interval spolehlivosti	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatická DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % interval spolehlivosti	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatická PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % interval spolehlivosti	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Úmrtí 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 ze všech příčin	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Etnický původ (prevence DVT/PE)

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany.

Pediatrická populace (prevence DVT/PE)

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatrické populace pro prevenci DVT/PE (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Klinické studie 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 časně 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 časně 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).

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 přípravku Pradaxa byla přibližně 6,5 %.

Po perorálním podání přípravku Pradaxa u zdravých dobrovolníků 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 gastrointestinálního traktu a vliv chirurgického výkonu, a to bez závislosti 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.

Biologická dostupnost po perorálním podání může být zvýšena o 75 % po podání jedné dávky a o 37 % v rovnovážném stavu ve srovnání s referenční tobolkou, pokud jsou pelety přijímány bez HPMC (hydroxypropylmethylcelulosa) obalu tobolky. Proto by celistvost HPMC tobolky měla být vždy v klinické praxi zachována, aby se zabránilo nežádoucímu zvýšení biologické dostupnosti dabigatran-etexilátu. Proto musí být pacienti upozorněni, aby tobolky neotevírali a nežívali pelety samotné (např. nasypané do jídla nebo do nápoje) (viz bod 4.2).

Distribuce

U lidí 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.

C_{max} a plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v čase byly úměrné dávce. Plazmatické koncentrace dabigatranu vykazaly biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 11 hodin u zdravých dobrovolníků vyššího věku. Po opakovaném podání byl pozorován terminální poločas okolo 12-14 hodin. Poločas nebyl závislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, což ukazuje tabulka 17.

Biotransformace

Metabolismus a vylučování dabigatranu bylo hodnoceno po podání jednotlivé intravenózní dávky radioaktivně značeného dabigatranu u zdravých dobrovolníků mužského pohlaví. Po podání nitrožilní dávky byla radioaktivita spojená s dabigatranem vylučována zejména do moči (85 %). Fekální exkrece tvořila 6 % podané dávky. Celkové množství zpětně zachycené radioaktivity kolísalo mezi 88 – 94 % podané dávky za 168 hodin po jejím podání.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Insuficience ledvin

Ve studích fáze I je expozice (AUC) dabigatranem po perorálním podání přípravku Pradaxa přibližně 2,7krát vyšší u dobrovolníků se středně těžkou insuficiencí ledvin (CrCL mezi 30 - 50 ml/min) než u dobrovolníků bez insuficience ledvin.

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

Tabulka 17: Poločas celkového dabigatranu u zdravých jedinců a jedinců s poruchou funkcí ledvin

Rychlost glomerulární filtrace (CrCL) [ml/min]	g průměr (gCV%; rozpětí) poločas [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Kromě toho byla expozice dabigatranu (nejnižší a nejvyšší hodnota) hodnocena v prospektivní, otevřené, randomizované farmakokinetické studii u pacientů s NVFS se závažnou 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 s rychlostí průtoku dialyzačního roztoku 700 ml/min po dobu čtyř hodin a s krevním průtokem buď 200 ml/min nebo 350-390 ml/min. To vedlo k odstranění 50 % až 60 % koncentrace dabigatranu. Množství léku odstraněného 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 - 50 ml/min) měli v průměru 2,29-krát a 1,81-krát 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 mírnou 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 mírnou respektive středně těžkou poruchou funkce ledvin měli v rovnovážném stavu průměrně 1,8krát respektive 3,6krát vyšší plazmatickou koncentraci dabigatranu před dávkou 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 pacientů ve vyšším věku prokázaly zvýšení AUC o 40 až 60 % a zvýšení C_{max} o více než 25 % ve srovnání s mladými jedinci. Vliv věku na expozici vůči 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 vůči dabigatranu u 12 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 pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg ve srovnání s pacienty o hmotnosti 50-100 kg. Většina jedinců (80,8 %) spadala do hmotnostní kategorie od 50 kg do 100 kg a v této skupině nebyly zjištěny zjevné rozdíly (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s hmotností 50 kg a méně jsou k dispozici omezené klinické údaje.

Pohlaví

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 významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany, pokud jde o farmakokinetiku a farmakodynamiku dabigatranu.

Farmakokinetické interakce

Substrátem efluxní pumpy glykoproteinu P je proléčivo dabigatran-etexilát, ale ne dabigatran. Proto bylo hodnoceno současné podávání spolu s inhibitory efluxního přenašeče P-gp (amiodaronem, verapamilem, klarithromycinem, chinidinem, dronedaronem, tikagrelorem a ketokonazolem) a s jeho induktory (rifampicinem) (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

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 nidací a zvýšení prenatální ztráty při dávce 70 mg/kg (5násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek). Při dávkách, které byly pro matky toxické (5násobek až 10násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení tělesné hmotnosti plodů a snížení jejich životaschopnosti spolu se zvýšením variací plodů. V prenatální a postnatální studii bylo pozorováno zvýšení mortality plodu při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické expoziční hladině 4násobně vyšší než hladina pozorovaná u pacientek).

V celoživotních studiích toxicity u potkanů a myší nebyl nalezen žádný důkaz pro onkogenní potenciál dabigatranu až do maximálních dávek 200 mg/kg.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolky

- Kyselina vinná
- Arabská klovatina
- Hypromelosa
- Dimetikon 350
- Mastek
- Hyprolosa

Obal tobolky

- Karagenan
- Chlorid draselný
- Oxid titaničitý
- Indigokarmín (E132)
- Hypromelosa

Černý potiskový inkoust

- Šelak
- Černý oxid železitý (E172)
- Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr a lahvička: 3 roky

Po otevření lahvičky je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Blistr

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

Lahvička

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahující 10 x 1, 30 x 1 nebo 60 x 1 tvrdou tobolku, vícenásobné balení obsahující 3 balení po 60 x 1 tvrdé tobolce (180 tvrdých tobolek) a vícenásobné balení obsahující 2 balení po 50 x 1 tvrdé tobolce (100 tvrdých tobolek) v perforovaných hliníkových jednodávkových blistrech. Dále i krabičky obsahující 6 blisterů (60 x 1) v perforovaných hliníkových jednodávkových bílých blistrech. Polypropylenová lahvička se šroubovacím uzávěrem obsahuje 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Jednodávkový blistr má být oddělen z celého blistru podél perforační linie.
- Fólie na zadní straně blistru má být sloupnuta a tobolek vyjmuta.
- Neprotlačujte tvrdé tobolek přes fólii blistru.
- Neodstraňujte fólii blistru dříve, než je nutné tvrdou tobolek užít.

Při užívání tvrdé tobolek z lahvičky mají být dodržovány následující pokyny:

- Pro otevření stlačte víčko a otočte jím.
- Po vyjmutí tobolek je třeba ihned vrátit víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřít.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. března 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 17. ledna 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binder Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Německo

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky na předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne pro každou terapeutickou indikaci edukační balíček, který bude určen všem lékařům, u kterých se očekává preskripce a podávání přípravku Pradaxa. Účelem tohoto edukačního balíčku je zvýšit povědomí o potenciálním riziku krvácení při léčbě přípravkem Pradaxa a poskytnout návod, jak toto riziko zvládnout.

Před distribucí edukačního balíčku si musí držitel rozhodnutí o registraci nechat odsouhlasit obsah a formu edukačního materiálu a komunikačního plánu s příslušnou národní kompetentní autoritou. Edukační balíček musí být k dispozici pro distribuci pro všechny léčebné indikace před uvedením na trh v daném členském státě.

Edukační balíček pro lékaře musí obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku (SPC)
- Doporučení pro předepisujícího lékaře
- Informační karty pro pacienty

Doporučení pro předepisujícího lékaře musí obsahovat následující klíčová bezpečnostní sdělení:

- Detailní informace o populacích s potenciálně vyšším rizikem krvácení
- Informace o léčivých přípravcích, které jsou kontraindikovány nebo které je třeba užívat s opatrností vzhledem k zvýšenému riziku krvácení a/nebo zvýšené expozici dabigatranu
- Kontraindikace u pacientů s umělými srdečními chlopněmi, kteří vyžadují antikoagulační léčbu
- Doporučení pro zhodnocení funkce ledvin
- Doporučení ke snížení dávky u rizikových populací
- Postup zvládání situací při předávkování
- Používání koagulačních testů a jejich interpretace
- Všichni pacienti musí být vybaveni informační kartou a musí být poučeni o následujícím:
 - Příznaky a projevy krvácení a kdy je nutno vyhledat odbornou pomoc.
 - Význam dodržování správného režimu léčby
 - Nutnost trvale nosit informační kartu u sebe
 - Nezbytnost informovat lékaře o všech léčivých přípravcích, které pacient v současné době užívá
 - Nutnost informovat lékaře o užívání přípravku Pradaxa, pokud je nezbytné provést jakýkoli chirurgický nebo invazivní výkon.
 - Pokyny jak užívat přípravek Pradaxa

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne informační kartu pro pacienta v každém balení léčivého přípravku; text této karty je uveden v Příloze III.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTR PRO 75 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 75 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 75 mg (ve formě mesylátu).

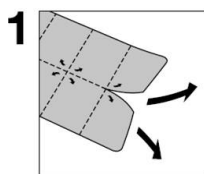
3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

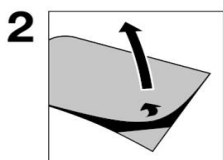
10 x 1 tvrdá tobolka
30 x 1 tvrdá tobolka
60 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Informační karta pro pacienta je uvnitř balení.



Oddělte



Sloupněte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/001 10 x 1 tobolka
EU/1/08/442/002 30 x 1 tobolka
EU/1/08/442/003 60 x 1 tobolka
EU/1/08/442/017 60 x 1 tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTR PRO 110 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 110 mg (ve formě mesylátu).

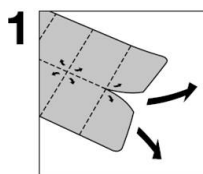
3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

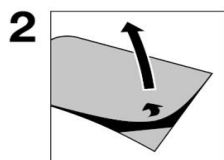
10 x 1 tvrdá tobolka
30 x 1 tvrdá tobolka
60 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Informační karta pro pacienta je uvnitř balení.



Oddělte



Sloupněte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/005 10 x 1 tobolka
EU/1/08/442/006 30 x 1 tobolka
EU/1/08/442/007 60 x 1 tobolka
EU/1/08/442/018 60 x 1 tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 110 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 180 TVRDÝCH TOBOLEK (3 KRABIČKY PO 60 TVRDÝCH TOBOLKÁCH) – BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE - 110 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 110 mg (ve formě mesylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 x 1 tvrdá tobolka. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

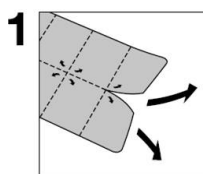
5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.

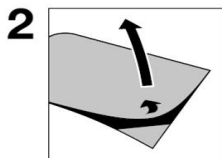
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Informační karta pro pacienta je uvnitř balení.



Oddělte



Sloupněte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/014

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 110 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 180 TVRDÝCH TOBOLEK (3 KRABIČKY PO 60 TVRDÝCH TOBOLKÁCH) – BALENO V PRŮHLEDNÉ FÓLII – VČETNĚ „BLUE BOX“ INFORMACE - 110 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 110 mg (ve formě mesylátu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení: 180 (3 balení po 60 x 1) tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/014

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 110 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 100 TVRDÝCH TOBOLEK (2 KRABIČKY PO 50 TVRDÝCH TOBOLKÁCH) – BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE - 110 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 110 mg (ve formě mesylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

50 x 1 tvrdá tobolka. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

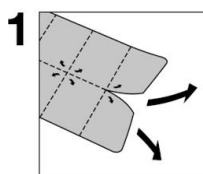
5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.

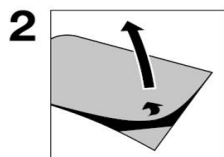
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Informační karta pro pacienta je uvnitř balení.



Oddělte



Sloupněte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/015

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 110 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 100 TVRDÝCH TOBOLEK (2 KRABIČKY PO 50 TVRDÝCH TOBOLKÁCH) – BALENO V PRŮHLEDNÉ FÓLII – VČETNĚ „BLUE BOX“ INFORMACE - 110 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 110 mg (ve formě mesylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení: 100 (2 balení po 50 x 1) tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/015

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 110 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTR PRO 150 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 150 mg (ve formě mesylátu).

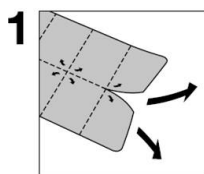
3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

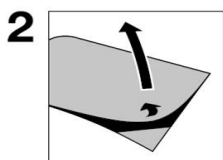
10 x 1 tvrdá tobolka
30 x 1 tvrdá tobolka
60 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Informační karta pro pacienta je uvnitř balení.



Oddělte



Sloupněte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/009 10 x 1 tobolka
EU/1/08/442/010 30 x 1 tobolka
EU/1/08/442/011 60 x 1 tobolka
EU/1/08/442/019 60 x 1 tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 180 TVRDÝCH TOBOLEK (3 KRABIČKY PO 60 TVRDÝCH TOBOLKÁCH) – BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE - 150 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 150 mg (ve formě mesylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 x 1 tvrdá tobolka. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

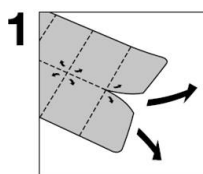
5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.

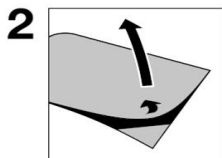
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Informační karta pro pacienta je uvnitř balení.



Oddělte



Sloupněte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 150 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 180 TVRDÝCH TOBOLEK (3 KRABIČKY PO 60 TVRDÝCH TOBOLKÁCH) – BALENO V PRŮHLEDNÉ FÓLII – VČETNĚ „BLUE BOX“ INFORMACE - 150 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 150 mg (ve formě mesylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení: 180 (3 balení po 60 x 1) tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 100 TVRDÝCH TOBOLEK (2 KRABIČKY PO 50 TVRDÝCH TOBOLKÁCH) – BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE - 150 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 150 mg (ve formě mesylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

50 x 1 tvrdá tobolka. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

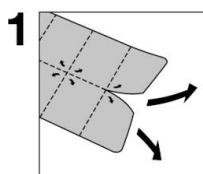
5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.

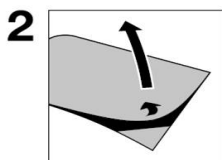
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Informační karta pro pacienta je uvnitř balení.



Oddělte



Sloupněte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 150 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 100 TVRDÝCH TOBOLEK (2 KRABIČKY PO 50 TVRDÝCH TOBOLKÁCH) – BALENO V PRŮHLEDNÉ FÓLII – VČETNĚ „BLUE BOX“ INFORMACE – 150 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 150 mg (ve formě mesylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení: 100 (2 balení po 50 x 1) tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO 75 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 75 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)


3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

 Sloupněte

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BÍLÝCH BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO 75 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 75 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)


3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

 Sloupněte

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO 110 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)


3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

 Sloupněte

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BÍLÝCH BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO 110 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)


3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

 Sloupněte

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO 150 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)


3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

 Sloupněte

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BÍLÝCH BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO 150 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)


3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

 Sloupněte

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA A ETIKETA NA LAHVIČKU PRO 75 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 75 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 75 mg (ve formě mesylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Informační karta pro pacienta je uvnitř balení.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Po otevření je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 75 mg (vztahuje se pouze pro krabičku, ne pro etiketu na lahvičku)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA A ETIKETA NA LAHVIČKA PRO 110 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 110 mg (ve formě mesylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Informační karta pro pacienta je uvnitř balení.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Po otevření je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 110 mg (vztahuje se pouze pro krabičku, ne pro etiketu na lahvičku)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA A ETIKETA NA LAHVIČKA PRO 150 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky
Dabigatranum etexilatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 150 mg (ve formě mesylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku je třeba spolknout vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Informační karta pro pacienta je uvnitř balení.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Po otevření je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/013

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 150 mg (vztahuje se pouze pro krabičku, ne pro etiketu na lahvičku)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pradaxa 75 mg tvrdé tobolky dabigatranum etexilatum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Pradaxa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pradaxa užívat
3. Jak se přípravek Pradaxa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pradaxa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Pradaxa a k čemu se používá

Pradaxa je lék, který obsahuje léčivou látku dabigatran-etexilát. Účinkuje tak, že zablokuje látku, která se v těle účastní na tvorbě krevních sraženin.

Pradaxa se užívá u dospělých k prevenci vzniku krevních sraženin v žilách po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pradaxa užívat

Neužívejte přípravek Pradaxa

- jestliže jste alergický(á) na dabigatran-etexilát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže trpíte závažným snížením funkce ledvin
- jestliže v současnosti krvácíte
- jestliže máte onemocnění některého orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení
- jestliže máte zvýšený sklon ke krvácení. Ten může být vrozený, neznámé příčiny nebo způsobený jinými léky
- jestliže trpíte závažným snížením funkce jater nebo jaterním onemocněním, které by případně mohlo být příčinou úmrtí
- jestliže užíváte ketokonazol nebo itrakonazol v perorální formě, přípravky k léčbě plísňových infekcí
- jestliže užíváte cyklosporin, přípravek, který zabraňuje vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu
- jestliže užíváte dronedaron, přípravek užívaný k zabránění opakování Vašeho problému s nepravidelnou srdeční činností

- jestliže užíváte léky zabraňující srážení krve (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), kromě přechodu na jinou antikoagulační léčbu nebo pokud máte žilní nebo tepenný katetr a užíváte heparin k udržení průchodnosti těchto katetrů
- jestliže máte umělou srdeční chlopeň

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku se poradte se svým lékařem. Možná bude také třeba se během léčby přípravkem Pradaxa poradit s lékařem v případě, že pocítíte příznaky nebo budete muset podstoupit chirurgický zákrok. Oznamte svému lékaři všechna onemocnění, kterými trpíte nebo která jste prodělal(a), a to zejména ta, která jsou uvedena v následujícím seznamu:

- pokud máte jaterní onemocnění, které je spojeno se změnami v krevních testech, použití přípravku Pradaxa se nedoporučuje.
- jestliže máte zvýšené riziko krvácení, což může být v následujících případech:
 - jestliže se u Vás v nedávné době objevilo krvácení
 - jestliže jste během minulého měsíce podstoupil(a) biopsii (chirurgické vynětí tkáně)
 - jestliže jste prodělal(a) těžké poranění (například zlomeninu kosti, poranění hlavy nebo jakékoli poranění vyžadující chirurgické ošetření)
 - jestliže trpíte zánětem jícnu nebo žaludku
 - jestliže máte problémy se zpětným pronikáním žaludeční šťávy do jícnu (tzv. reflux)
 - jestliže užíváte léky, které mohou zvýšit riziko krvácení, jako je aspirin (kyselina acetylsalicylová), klopidogrel, tikagrelor.
 - jestliže užíváte protizánětlivé léky, jako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam.
 - jestliže trpíte bakteriální endokarditidou (infekcí srdeční výstelky)
 - jestliže trpíte poruchou funkce ledvin nebo dehydratací (příznaky zahrnující pocit žízně a snížené množství tmavě zbarvené (koncentrované) moči)
 - jestliže je Vám více než 75 let
 - jestliže je Vaše tělesná hmotnost 50 kg nebo méně
- jestliže jste prodělal(a) srdeční příhodu (infarkt myokardu) nebo u Vás byl diagnostikován stav, který zvyšuje riziko vzniku srdeční příhody.
- jestliže podstupujete plánovaný chirurgický výkon. Přípravek Pradaxa se bude muset dočasně vysadit z důvodu zvýšeného rizika krvácení během operace a krátce po ní. Pokud je to možné, je třeba přípravek Pradaxa vysadit alespoň 24 hodin před operací. U pacientů s vyšším rizikem krvácení může lékař rozhodnout o ještě časnějším vysazení léčby.
- jestliže musíte podstoupit neplánovaný chirurgický výkon. Pokud je to možné, chirurgický výkon by měl být odložen na dobu nejméně 12 hodin po podání poslední dávky. Jestliže chirurgický výkon nelze odložit, může existovat zvýšené riziko krvácení. Váš lékař zváží riziko krvácení společně s naléhavostí chirurgického výkonu.
- pokud máte cévky (katetry) zavedené do zad: Céвка může být do zad zavedena například za účelem anestezie nebo k léčbě bolesti během operace nebo po operaci. Pokud budete dostávat přípravek Pradaxa po odstranění katetru, lékař bude pravidelně kontrolovat Váš stav.
- při pádu nebo zranění v průběhu léčby, zejména pokud se uhodíte do hlavy, vyhledejte okamžitě lékaře. Možná budete muset být lékařem vyšetřen(a), protože můžete mít zvýšené riziko krvácení.

Děti a dospívající

Přípravek Pradaxa nepodávejte dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Pradaxa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Například:

- léky ke snížení srážlivosti krve (např. warfarin, fenprokumon, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban)
- protizánětlivé léky a léky proti bolesti (např. kyselina acetylsalicylová)
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek k léčbě deprese
- léčivé přípravky k léčbě deprese, které se nazývají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
- rifampicin nebo klarithromycin, dva druhy antibiotik
- přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (například: amiodaron, dronedaron, chinidin, verapamil)
- Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující amiodaron, chinidin nebo verapamil, je třeba dávku přípravku Pradaxa snížit na 150 mg užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení. Přípravek Pradaxa a tyto léky je nutno užívat ve stejnou dobu.
Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující verapamil a máte sníženou funkci ledvin na méně než polovinu, je třeba dávku přípravku Pradaxa snížit na 75 mg, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení.
- léky k léčbě plísňových infekcí (například ketokonazol, itrakonazol, posakonazol), pokud nejsou aplikovány pouze na kůži
- přípravky, které zabraňují vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu (například takrolimus, cyklosporin)
- protivirové léčivé přípravky k léčbě AIDS (například ritonavir)
- přípravky k léčbě epilepsie (například karbamazepin, fenytoin)

Těhotenství a kojení

Vliv přípravku Pradaxa na těhotenství a nenarozené dítě není znám. V těhotenství byste přípravek Pradaxa neměla užívat, pokud Vám lékař nesdělí, že je to bezpečné. Ženy ve fertilním věku se během léčby přípravkem Pradaxa mají vyhnout otěhotnění.

Během léčby přípravkem Pradaxa byste neměla kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pradaxa nemá žádné známé účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se Pradaxa užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka je 220 mg jednou denně (užívá se ve formě 2 tobolek o síle 110 mg).

Jestliže máte sníženou funkci ledvin na méně než polovinu nebo pokud je Vám 75 let nebo více, doporučená dávka je 150 mg jednou denně (ve formě 2 tobolek po 75 mg).

Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující amiodaron, chinidin nebo verapamil, doporučená dávka je 150 mg jednou denně (ve formě 2 tobolek po 75 mg).

Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující verapamil a máte sníženou funkci ledvin na méně než polovinu, je třeba dávku přípravku Pradaxa snížit na 75 mg, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení.

Po operaci s náhradou kolenního kloubu

Léčbu přípravkem Pradaxa byste měl(a) zahájit během 1 - 4 hodin po skončení operace užitím jedné tobolky. Poté je nutno pokračovat 2 tobolkami jednou denně po celkovou dobu 10 dní.

Po operaci s náhradou kyčelního kloubu

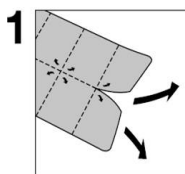
Léčbu přípravkem Pradaxa byste měl(a) zahájit během 1 – 4 hodin po skončení operace užitím jedné tobolky. Poté je nutno pokračovat 2 tobolkami jednou denně po celkovou dobu 28 - 35 dní.

U obou typů operace nesmí být léčba zahájena, jestliže dochází ke krvácení v místě operace. Jestliže léčbu nelze zahájit dříve než následující den po operaci, dávkování je třeba zahájit 2 tobolkami jednou denně.

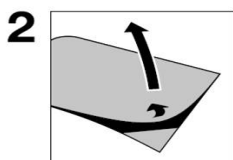
Přípravek Pradaxa může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Tobolku je třeba spolknout celou a zapít sklenicí vody, aby se zajistil transport tobolky do žaludku. Tobolku nelámejte, nekousejte ani nevysypávejte obsah tobolky, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.

Při užívání tobolek přípravku Pradaxa z blistru dodržujte prosím následující pokyny

Následující obrázky znázorňují, jak vyjmout z blistru tobolky přípravku Pradaxa



Oddělte jednodávkový blister z celého blistru podél perforační linie.



Sloupněte fólii na zadní straně blistru a vyjměte tobolku.

- tobolky přes fólii blistru neprotlačujte.
- neodstraňujte fólii blistru dříve, než je nutné tobolku užít.

Při užívání tobolek přípravku Pradaxa z lahvičky dodržujte prosím následující pokyny

- pro otevření stlačte víčko a otočte jím.
- po vyjmutí tobolky vraťte víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřete, ihned jakmile užijete svou dávku léku.

Změna antikoagulační léčby

- *Změna z léčby přípravkem Pradaxa na injekčně podávanou antikoagulační léčbu (léčba snižující srážlivost krve):*
Nezahajujte antikoagulační léčbu injekčně podávanými přípravky (například heparinem) dříve než po 24 hodinách od poslední dávky přípravku Pradaxa.

- *Změna z injekčně podávané antikoagulační léčby na léčbu přípravkem Pradaxa:*
Začněte s užíváním přípravku Pradaxa 0-2 hodiny před dobou, ve které by byla podána následující injekce.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pradaxa, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pradaxa, než Vám bylo doporučeno, může u Vás nastat zvýšené riziko krvácení. Váš lékař může provést krevní test ke zhodnocení rizika krvácení.

Jestliže jste užil(a) vyšší než předepsanou dávku přípravku Pradaxa, informujte o tom ihned svého lékaře. Pokud nastane krvácení, může být nutné chirurgické ošetření nebo léčba transfúzí krve.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pradaxa

Pokračujte v užívání zbývajících denních dávek přípravku Pradaxa další den ve stejnou denní dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Pradaxa

Užívejte přípravek Pradaxa přesně tak, jak Vám byl předepsán. Neukončujte užívání přípravku Pradaxa bez předchozí rady s lékařem. Přerušování užívání přípravku Pradaxa může zvýšit riziko vzniku krevní sraženiny u pacientů po operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pradaxa ovlivňuje srážení krve, a proto většina nežádoucích účinků má vztah k příznakům, jako jsou podlitiny nebo krvácení.

Může se vyskytnout velké nebo závažné krvácení, které představuje nejzávažnější nežádoucí účinky, a bez ohledu na jeho lokalizaci může toto krvácení vést k poškození zdraví, ohrožení na životě nebo dokonce k úmrtí. V některých případech tato krvácení nemusí být zjevná.

Jestliže zaznamenáte jakékoli krvácení, které samo nepřestane, nebo pokud zaznamenáte známky rozsáhlého krvácení (výjimečná slabost, únava, bledost, závrať, bolest hlavy nebo nevysvětlitelný otok), ihned informujte lékaře. Váš lékař může rozhodnout o podrobnějším sledování nebo změnit Vaši léčbu.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí.

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seskupeny podle toho, s jakou pravděpodobností nastávají.

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Neobvyklé hodnoty laboratorních testů jaterní funkce

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- Krvácení může nastat z nosu, do žaludku nebo do střeva, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč dočervena či dočervena), z hemoroidů, do konečníku, pod kůži, do kloubu, při poranění nebo po něm, nebo po operaci
- Vznik krevního výronu nebo modřiny po operaci
- Přítomnost krve ve stolici zjištěná laboratorním testem
- Pokles počtu červených krvinek v krvi

- Pokles podílu červených krvinek v krvi
- Alergická reakce
- Zvracení
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Nevolnost
- Vylučování malého množství tekutiny z řezu po chirurgickém výkonu
- Sekrece z rány (vylučování tekutiny z rány vzniklé chirurgickým výkonem)

Vzácné (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 1000):

- Krvácení
- Krvácení může nastat do mozku, z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo cévky do žíly
- Krví zbarvený výtok v místě vstupu cévky do žíly
- Vykašlávání krve nebo krví zbarveného hlenu
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Pokles počtu červených krvinek po operaci
- Závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí
- Závažná alergická reakce projevující se otokem obličeje nebo krku
- Kožní vyrážka nápadná svědicími tmavočervenými vyvýšeninami kůže, způsobenými alergickou reakcí
- Náhlé kožní změny, které ovlivňují barvu a vzhled kůže
- Svědění
- Žaludeční vřed nebo vřed střeva (včetně jícnového vředu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Bolest břicha nebo žaludku
- Poruchy trávení
- Potíže při polykání
- Vylučování tekutiny z rány
- Vylučování tekutiny z pooperační rány

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Potíže s dechem nebo dušnost

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pradaxa uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce, blistru nebo lahvičce za „Použitelné do:“ nebo „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Blistr: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Nevkládejte tobolky do krabiček na léky či do dávkovačů léků, ledaže by tobolky zůstaly v originálním obalu.

Lahvička: Po otevření je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Nevkládejte tobolky do krabiček na léky či do dávkovačů léků.

6. Obsah balení a další informace

Co Pradaxa obsahuje

- Léčivou látkou je dabigatranum, který je podáván ve formě dabigatranu etexilatu mesylátu o síle 75 mg.
- Pomocnými látkami jsou kyselina vinná, arabská klovatina, hypromelosa, dimetikon 350, mastek a hypromelosa.
- Obal tobolky obsahuje karagenan, chlorid draselný, oxid titaničitý a hypromelosu.
- Potiskový inkoust obsahuje šelak, černý oxid železitý a hydroxid draselný.

Jak Pradaxa vypadá a co obsahuje toto balení

Pradaxa 75 mg jsou tvrdé tobolky s neprůhledným víčkem bílé barvy a neprůhledným tělem bílé barvy. Víčko tobolky je potištěné logem firmy Boehringer Ingelheim, tělo nápisem „R75“.

Přípravek Pradaxa je dodáván v baleních obsahujících 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 tvrdou tobolku v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech. Přípravek Pradaxa je k dispozici dále i v baleních obsahujících 60 x 1 tvrdou tobolku v hliníkových perforovaných jednodávkových bílých blistrech.

Tvrdé tobolky Pradaxa 75 mg jsou také dodávány v polypropylenových (plastických) lahvičkách, obsahujících 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Německo

Výrobce

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Německo

a

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky dabigatranum etexilatum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Pradaxa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pradaxa užívat
3. Jak se přípravek Pradaxa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pradaxa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Pradaxa a k čemu se používá

Pradaxa je lék, který obsahuje léčivou látku dabigatran-etexilát. Účinkuje tak, že zablokuje látku, která se v těle účastní na tvorbě krevních sraženin.

Pradaxa se užívá u dospělých k prevenci vzniku krevních sraženin v žilách po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu.

Pradaxa je lék používaný ke snížení rizika ucpání cévy v mozku nebo jiné cévy v těle krevní sraženinou (snížení rizika mrtvice nebo embolie) vzniklou u dospělých pacientů s abnormálním srdečním rytmem (fibrilací síní) a dalšími rizikovými faktory. Pradaxa je lék na ředění krve, který snižuje riziko vzniku krevních sraženin.

Pradaxa je lék, který se používá k léčbě krevních sraženin v žilách nohou (hluboká žilní trombóza) a plic (plicní embolie), a k prevenci opakovaného vzniku krevních sraženin v žilách nohou a plic.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pradaxa užívat

Neužívejte přípravek Pradaxa

- jestliže jste alergický(á) na dabigatran-etexilát nebo na kteroukoli další složku toto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže trpíte závažným snížením funkce ledvin
- jestliže v současnosti krvácíte
- jestliže máte onemocnění některého orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení
- jestliže máte zvýšený sklon ke krvácení. Ten může být vrozený, neznámé příčiny nebo způsobený jinými léky
- jestliže trpíte závažným snížením funkce jater nebo jaterním onemocněním, které by případně mohlo být příčinou úmrtí

- jestliže užíváte ketokonazol nebo itraconazol v perorální formě, přípravky k léčbě plísňových infekcí
- jestliže užíváte cyklosporin, přípravek, který zabraňuje vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu
- jestliže užíváte dronedaron, přípravek užívaný k zabránění opakování Vašeho problému s nepravidelnou srdeční činností
- jestliže užíváte léky zabraňující srážení krve (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), kromě přechodu na jinou antikoagulační léčbu nebo pokud máte žilní nebo tepenný katetr a užíváte heparin k udržení průchodnosti těchto katetrů
- jestliže máte umělou srdeční chlopu

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku se poraďte se svým lékařem. Možná bude také třeba se během léčby přípravkem Pradaxa poradit s lékařem v případě, že pocítíte příznaky nebo budete muset podstoupit chirurgický zákrok. Oznamte svému lékaři všechna onemocnění, kterými trpíte nebo která jste prodělal(a), a to zejména ta, která jsou uvedena v následujícím seznamu:

- pokud máte jaterní onemocnění, které je spojeno se změnami v krevních testech, použití přípravku Pradaxa se nedoporučuje.
- jestliže máte zvýšené riziko krvácení, což může být v následujících případech:
 - jestliže se u Vás v nedávné době objevilo krvácení
 - jestliže jste během minulého měsíce podstoupil(a) biopsii (chirurgické vynětí tkáně)
 - jestliže jste prodělal(a) těžké poranění (například zlomeninu kosti, poranění hlavy nebo jakékoli poranění vyžadující chirurgické ošetření)
 - jestliže trpíte zánětem jícnu nebo žaludku
 - jestliže máte problémy se zpětným pronikáním žaludeční šťávy do jícnu (tzv. reflux)
 - jestliže užíváte léky, které mohou zvýšit riziko krvácení, jako je aspirin (kyselina acetylsalicylová), klopidogrel, tikagrelor.
 - jestliže užíváte protizánětlivé léky, jako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam.
 - jestliže trpíte bakteriální endokarditidou (infekcí srdeční výstelky)
 - jestliže trpíte poruchou funkce ledvin nebo dehydratací (příznaky zahrnující pocit žízně a snížené množství tmavě zbarvené (koncentrované) moči)
 - jestliže je Vám více než 75 let
 - jestliže je Vaše tělesná hmotnost 50 kg nebo méně
- jestliže jste prodělal(a) srdeční příhodu (infarkt myokardu) nebo u Vás byl diagnostikován stav, který zvyšuje riziko vzniku srdeční příhody.
- jestliže podstupujete plánovaný chirurgický výkon. Přípravek Pradaxa se bude muset dočasně vysadit z důvodu zvýšeného rizika krvácení během operace a krátce po ní. Pokud je to možné, je třeba přípravek Pradaxa vysadit alespoň 24 hodin před operací. U pacientů s vyšším rizikem krvácení může lékař rozhodnout o ještě časnějším vysazení léčby.
- jestliže musíte podstoupit neplánovaný chirurgický výkon. Pokud je to možné, chirurgický výkon by měl být odložen na dobu nejméně 12 hodin po podání poslední dávky. Jestliže chirurgický výkon nelze odložit, může existovat zvýšené riziko krvácení. Váš lékař zváží riziko krvácení společně s naléhavostí chirurgického výkonu.
- pokud máte cévky (katetry) zavedené do zad: Cévkou může být do zad zavedena například za účelem anestezie nebo k léčbě bolesti během operace nebo po operaci. Pokud budete dostávat přípravek Pradaxa po odstranění katetru, lékař bude pravidelně kontrolovat Váš stav.

- při pádu nebo zranění v průběhu léčby, zejména pokud se uhodíte do hlavy, vyhledejte okamžitě lékaře. Možná budete muset být lékařem vyšetřen(a), protože můžete mít zvýšené riziko krvácení.

Děti a dospívající

Přípravek Pradaxa nepodávejte dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Pradaxa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Například:

- léky ke snížení srážlivosti krve (např. warfarin, fenprokumon, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban)
- protizánětlivé léky a léky proti bolesti (např. kyselina acetylsalicylová)
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek k léčbě deprese
- léčivé přípravky k léčbě deprese, které se nazývají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
- rifampicin nebo klarithromycin, dva druhy antibiotik
- přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (například: amiodaron, dronedaron, chinidin, verapamil)

Prevence vzniku krevních sraženin po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu

Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující amiodaron, chinidin nebo verapamil, je třeba dávku přípravku Pradaxa snížit na 150 mg užívaných jednou denně ve formě 2 tobolek po 75 mg, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení. Přípravek Pradaxa a tyto léky je nutno užívat ve stejnou dobu.

Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující verapamil a máte sníženou funkci ledvin na méně než polovinu, je třeba dávku přípravku Pradaxa snížit na 75 mg, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení.

Prevence ucpaní cévy v mozku nebo jiné cévy v těle krevní sraženinou vzniklou při abnormálním srdečním rytmem a léčba krevních sraženin v žilách nohou a plic včetně prevence opakovaného vzniku krevních sraženin v žilách nohou a plic

Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující verapamil, je třeba dávku přípravku Pradaxa snížit na 220 mg užívaných dvakrát denně ve formě 1 tablety po 110 mg, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení. Přípravek Pradaxa a tyto léky je nutno užívat ve stejnou dobu.

- léky k léčbě plísňových infekcí (například ketokonazol, itrakonazol, posakonazol), pokud nejsou aplikovány pouze na kůži
- přípravky, které zabraňují vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu (například takrolimus, cyklosporin)
- protivirové léčivé přípravky k léčbě AIDS (například ritonavir)
- přípravky k léčbě epilepsie (například karbamazepin, fenytoin)

Těhotenství a kojení

Vliv přípravku Pradaxa na těhotenství a nenarozené dítě není znám. V těhotenství byste přípravek Pradaxa neměla užívat, pokud Vám lékař nesdělí, že je to bezpečné. Ženy ve fertilním věku se během léčby přípravkem Pradaxa mají vyhnout otěhotnění.

Během léčby přípravkem Pradaxa byste neměla kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pradaxa nemá žádné známé účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se Pradaxa užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Užívejte přípravek Pradaxa, tak jak Vám doporučil lékař, při následujících onemocněních:

Prevence vzniku krevní sraženiny po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu

Doporučená dávka je 220 mg jednou denně (užívá se ve formě 2 tobolek o síle 110 mg).

Jestliže máte sníženou funkci ledvin na méně než polovinu nebo pokud je Vám 75 let nebo více, doporučená dávka je 150 mg jednou denně (ve formě 2 tobolek po 75 mg).

Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující amiodaron, chinidin nebo verapamil, doporučená dávka je 150 mg jednou denně (ve formě 2 tobolek po 75 mg).

Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující verapamil a máte sníženou funkci ledvin na méně než polovinu, je třeba dávku přípravku Pradaxa snížit na 75 mg, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení.

Po operaci s náhradou kolenního kloubu

Léčbu přípravkem Pradaxa byste měl(a) zahájit během 1 - 4 hodin po skončení operace užitím jedné tobolky. Poté je nutno pokračovat 2 tobočkami jednou denně po celkovou dobu 10 dní.

Po operaci s náhradou kyčelního kloubu

Léčbu přípravkem Pradaxa byste měl(a) zahájit během 1 – 4 hodin po skončení operace užitím jedné tobolky. Poté je nutno pokračovat 2 tobočkami jednou denně po celkovou dobu 28 - 35 dní.

U obou typů operace nesmí být léčba zahájena, jestliže dochází ke krvácení v místě operace. Jestliže léčbu nelze zahájit dříve než následující den po operaci, dávkování je třeba zahájit 2 tobočkami jednou denně.

Prevence ucpaní cévy v mozku nebo jiné cévy v těle krevní sraženinou vzniklou při abnormálním srdečním rytmu a léčba krevních sraženin v žilách nohou a plic včetně prevence opakovaného vzniku krevních sraženin v žilách nohou a plic

Doporučená dávka je 300 mg užívaná ve formě jedné tobolky o síle 150 mg dvakrát denně.

Jestliže je Vám 80 let nebo více, je doporučená dávka přípravku Pradaxa 220 mg užívaná ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně.

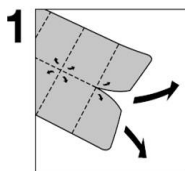
Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující verapamil, je třeba dávku přípravku Pradaxa snížit na 220 mg užívaných dvakrát denně ve formě 1 tobolky po 110 mg, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení.

Jestliže je u Vás potenciálně vyšší riziko krvácení, může se Váš lékař rozhodnout předepsat Vám dávku přípravku Pradaxa 220 mg užívanou ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně.

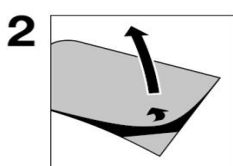
Přípravek Pradaxa může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Tobolku je třeba spolknout celou a zapít sklenicí vody, aby se zajistil transport tobolky do žaludku. Tobolku nelámejte, nekousejte ani nevysypávejte obsah tobolky, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.

Při užívání tobolek přípravku Pradaxa z blistru dodržujte prosím následující pokyny

Následující obrázky znázorňují, jak vyjmout z blistru tobolku přípravku Pradaxa



Oddělte jednodávkový blister z celého blistru podél perforační linie.



Sloupněte fólii na zadní straně blistru a vyjměte tobolku.

- tobolky přes fólii blistru neprotlačujte.
- neodstraňujte fólii blistru dříve, než je nutné tobolku užít.

Při užívání tobolek přípravku Pradaxa z lahvičky dodržujte prosím následující pokyny

- pro otevření stlačte víčko a otočte jím.
- po vyjmutí tobolky vraťte víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřete, ihned jakmile užijete svou dávku léku.

Změna antikoagulační léčby

- *Změna z léčby přípravkem Pradaxa na injekčně podávanou antikoagulační léčbu (léčba snižující srážlivost krve):*

Prevence vzniku krevních sraženin po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu
Nezahajujte antikoagulační léčbu injekčně podávanými přípravky (například heparinem) dříve než po 24 hodinách od poslední dávky přípravku Pradaxa.

Prevence ucpaní cévy v mozku nebo jiné cévy v těle krevní sraženinou vzniklou při abnormálním srdečním rytmu a léčba krevních sraženin v žilách nohou a plic včetně prevence opakovaného vzniku krevních sraženin v žilách nohou a plic
Nezahajujte antikoagulační léčbu injekčně podávanými přípravky (například heparinem) dříve, než po 12 hodinách od poslední dávky přípravku Pradaxa.

- *Změna z injekčně podávané antikoagulační léčby na léčbu přípravkem Pradaxa:*
Začněte s užíváním přípravku Pradaxa 0-2 hodiny před dobou, ve které by byla podána následující injekce.

Prevence ucpání cévy v mozku nebo jiné cévy v těle krevní sraženinou vzniklou při abnormálním srdečním rytmu a léčba krevních sraženin v žilách nohou a plic včetně prevence opakovaného vzniku krevních sraženin v žilách nohou a plic

- *Změna z léčby přípravkem Pradaxa na léky ředící krev s obsahem antagonistů vitamínu K (například fenpropionu):*
Váš lékař bude potřebovat výsledky krevních testů a poučí Vás, kdy máte zahájit léčbu přípravky s obsahem antagonistů vitamínu K.
- *Změna z léků ředících krev s obsahem antagonistů vitamínu K (například fenpropionu) na léčbu přípravkem Pradaxa:*
Ukončete léčbu přípravkem obsahujícím antagonistu vitamínu K. Váš lékař bude potřebovat výsledky krevních testů a poučí Vás, kdy máte zahájit léčbu přípravkem Pradaxa.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pradaxa, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pradaxa, než Vám bylo doporučeno, může u Vás nastat zvýšené riziko krvácení. Váš lékař může provést krevní test ke zhodnocení rizika krvácení.

Jestliže jste užil(a) vyšší než předepsanou dávku přípravku Pradaxa, informujte o tom ihned svého lékaře. Pokud nastane krvácení, může být nutné chirurgické ošetření nebo léčba transfúzí krve.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pradaxa

Prevence vzniku krevních sraženin po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu
Pokračujte v užívání zbývajících denních dávek přípravku Pradaxa další den ve stejnou denní dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Prevence ucpání cévy v mozku nebo jiné cévy v těle krevní sraženinou vzniklou při abnormálním srdečním rytmu a léčba krevních sraženin v žilách nohou a plic včetně prevence opakovaného vzniku krevních sraženin v žilách nohou a plic

Zapomenutou dávku lze užít ještě do 6 hodin před následující řádnou dávkou.

Zapomenutou dávku je nutno zcela vynechat, pokud zbývajících čas do další řádné dávky je kratší než 6 hodin.

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Pradaxa

Užívejte přípravek Pradaxa přesně tak, jak Vám byl předepsán. Neukončujte užívání přípravku Pradaxa bez předchozí porady s lékařem. Přerušování užívání přípravku Pradaxa může zvýšit riziko vzniku krevní sraženiny u pacientů po operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu nebo zvýšit riziko ucpání cévy v mozku nebo jiné cévy v těle u pacientů s abnormálním srdečním rytmem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pradaxa ovlivňuje srážení krve, a proto většina nežádoucích účinků má vztah k příznakům, jako jsou podlitiny nebo krvácení.

Může se vyskytnout velké nebo závažné krvácení, které představuje nejzávažnější nežádoucí účinky a, bez ohledu na jeho lokalizaci může toto krvácení vést k poškození zdraví, ohrožení na životě nebo dokonce k úmrtí. V některých případech tato krvácení nemusí být zjevná.

Jestliže zaznamenáte jakékoli krvácení, které samo nepřestane, nebo pokud zaznamenáte známky rozsáhlého krvácení (výjimečná slabost, únava, bledost, závrať, bolest hlavy nebo nevysvětlitelný otok), ihned informujte lékaře. Váš lékař může rozhodnout o podrobnějším sledování nebo změnit Vaši léčbu.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí.

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seskupeny podle toho, s jakou pravděpodobností nastávají.

Prevence vzniku krevních sraženin po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Neobvyklé hodnoty laboratorních testů jaterní funkce

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- Krvácení může nastat z nosu, do žaludku nebo do střeva, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč dorůžova či dočervena), z hemoroidů, do konečníku, pod kůži, do kloubu, po poranění nebo po operaci
- Vznik krevního výronu nebo modřiny po operaci
- Přítomnost krve ve stolici zjištěná laboratorním testem
- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Pokles podílu červených krvinek v krvi
- Alergická reakce
- Zvracení
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Nevolnost
- Vylučování malého množství tekutiny z řezu po chirurgickém výkonu
- Sekrece z rány (vylučování tekutiny z rány vzniklé chirurgickým výkonem)

Vzácné (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 1000):

- Krvácení
- Krvácení může nastat do mozku, z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo cévky do žíly
- Krví zbarvený výtok v místě vstupu cévky do žíly
- Vykašlávání krve nebo krví zbarveného hlenu
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Pokles počtu červených krvinek po operaci
- Závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí
- Závažná alergická reakce projevující se otokem obličeje nebo krku
- Kožní vyrážka nápadná svědicími tmavočervenými vyvýšeninami kůže, způsobenými alergickou reakcí
- Náhlé kožní změny, které ovlivňují barvu a vzhled kůže
- Svědění
- Vřed v žaludku nebo ve střevě (včetně jícnového vředu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Bolest břicha nebo žaludku
- Poruchy trávení
- Potíže při polykání
- Vylučování tekutiny z rány
- Vylučování tekutiny z pooperační rány

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Potíže s dechem nebo dušnost

Prevence ucpaní cévy v mozku nebo jiné cévy v těle krevní sraženinou vzniklou při abnormálním srdečním rytmu

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Krvácení může nastat z nosu, do žaludku nebo do střeva, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč dorůžova či dočervena) nebo pod kůži
- Pokles počtu červených krvinek
- Bolest břicha nebo žaludku
- Poruchy trávení
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Nevolnost

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- Krvácení
- Krvácení může nastat z hemoroidů, do konečníku nebo do mozku
- Vznik krevního výronu
- Vykašlávání krve nebo krví zbarveného hlenu
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Alergická reakce
- Náhlé kožní změny, které ovlivňují barvu a vzhled kůže
- Svědění
- Vřed v žaludku nebo ve střevě (včetně jícnového vředu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Zvracení
- Potíže při polykání
- Neobvyklé hodnoty laboratorních testů jaterní funkce

Vzácné (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 1000):

- Krvácení může nastat do kloubu, z chirurgického řezu, při poranění nebo z místa vstupu injekce nebo cévky do žíly
- Závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí
- Závažná alergická reakce projevující se otokem obličeje nebo krku
- Kožní vyrážka nápadná svědicími tmavočervenými vyvýšeninami kůže, způsobenými alergickou reakcí
- Pokles podílu červených krvinek v krvi
- Zvýšení jaterních enzymů
- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma, jehož příčinou jsou jaterní nebo krevní problémy

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Potíže s dechem nebo dušnost

V klinické studii byl výskyt srdečních infarktů u přípravku Pradaxa početně vyšší než u warfarinu. Celkový výskyt byl nízký.

Léčba krevních sraženin v žilách nohou a plic včetně prevence opakovaného vzniku krevních sraženin v žilách nohou a plic

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Krvácení může nastat z nosu, do žaludku nebo do střeva, do konečníku, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč dorůžova či dočervena) nebo pod kůži
- Poruchy trávení

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- Krvácení
- Krvácení může nastat do kloubu nebo po poranění
- Krvácení může nastat z hemoroidů
- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Vznik krevního výronu
- Vykašlávání krve nebo krví zbarveného hlenu
- Alergická reakce
- Náhlé kožní změny, které ovlivňují barvu a vzhled kůže
- Svědění
- Vřed v žaludku nebo ve střevě
- Zánět jícnu a žaludku
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Nevolnost
- Zvracení
- Bolest břicha nebo žaludku
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Neobvyklé hodnoty laboratorních testů jaterní funkce
- Zvýšení jaterních enzymů

Vzácné (mohou se vyskytovat až 1 člověka z 1000):

- Krvácení může nastat z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo cévky (kanyly) do žíly nebo do mozku
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí
- Závažná alergická reakce projevující se otokem obličeje nebo krku
- Kožní vyrážka nápadná svědicími tmavočervenými vyvýšeninami kůže, způsobenými alergickou reakcí
- Potíže při polykáním
- Pokles podílu červených krvinek v krvi

Neznámé (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Potíže s dechem nebo dušnost
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma, jehož příčinou jsou jaterní problémy nebo krevní problémy

V programu klinického hodnocení byl výskyt srdečních infarktů u přípravku Pradaxa vyšší než u warfarinu. Celkový výskyt byl nízký. U pacientů léčených dabigatranem nebyl pozorován žádný rozdíl ve výskytu srdečních infarktů ve srovnání s pacienty léčenými placebem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pradaxa uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce, blistru nebo lahvičce za „Použitelné do:“ nebo „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Blistr: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Nevkládejte tobolky do krabiček na léky či do dávkovačů léků, ledaže by tobolky zůstaly v originálním obalu.

Lahvička: Po otevření je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Nevkládejte tobolky do krabiček na léky či do dávkovačů léků.

6. Obsah balení a další informace

Co Pradaxa obsahuje

- Léčivou látkou je dabigatranum, který je podáván ve formě dabigatranu etexilati mesilas o síle 110 mg.
- Pomocnými látkami jsou kyselina vinná, arabská klovatina, hypromelosa, dimetikon 350, mastek a hypromelosa.
- Obal tobolky obsahuje karagenan, chlorid draselný, oxid titaničitý, indigokarmín a hypromelosu.
- Potiskový inkoust obsahuje šelak, černý oxid železitý a hydroxid draselný.

Jak Pradaxa vypadá a co obsahuje toto balení

Pradaxa 110 mg jsou tvrdé tobolky s neprůhledným víčkem světle modré barvy a neprůhledným tělem světle modré barvy. Víčko tobolky je potištěno logem firmy Boehringer Ingelheim, tělo nápisem „R110“.

Přípravek Pradaxa je dodáván v baleních obsahujících 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 tvrdou tobolku, vícenásobných baleních obsahujících 3 krabičky s 60 x 1 tobolkou (180 tvrdých tobolek) nebo vícenásobných baleních obsahujících 2 krabičky s 50 x 1 tobolkou (100 tvrdých tobolek) v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech. Přípravek Pradaxa je k dispozici dále i v baleních obsahujících 60 x 1 tvrdou tobolku v hliníkových perforovaných jednodávkových bílých blistrech.

Tvrdé tobolky Pradaxa 110 mg jsou také dodávány v polypropylenových (plastických) lahvičkách, obsahujících 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Německo

Výrobce

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Německo

a

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky dabigatranum etexilatum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Pradaxa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pradaxa užívat
3. Jak se přípravek Pradaxa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pradaxa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Pradaxa a k čemu se používá

Pradaxa je lék, který obsahuje léčivou látku dabigatran-etexilát. Účinkuje tak, že zablokuje látku, která se v těle účastní na tvorbě krevních sraženin.

Pradaxa je lék používaný ke snížení rizika ucpaní cévy v mozku nebo jiné cévy v těle krevní sraženinou (snížení rizika mrtvice nebo embolie) vzniklou u dospělých pacientů s abnormálním srdečním rytmem (fibrilací síní) a dalšími rizikovými faktory. Pradaxa je lék na ředění krve, který snižuje riziko vzniku krevních sraženin.

Pradaxa je lék, který se používá k léčbě krevních sraženin v žilách nohou (hluboká žilní trombóza) a plic (plicní embolie), a k prevenci opakovaného vzniku krevních sraženin v žilách nohou a plic.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pradaxa užívat

Neužívejte přípravek Pradaxa

- jestliže jste alergický(á) na dabigatran-etexilát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže trpíte závažným snížením funkce ledvin
- jestliže v současnosti krvácíte
- jestliže máte onemocnění některého orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení
- jestliže máte zvýšený sklon ke krvácení. Ten může být vrozený, neznámé příčiny nebo způsobený jinými léky
- jestliže trpíte závažným snížením funkce jater nebo jaterním onemocněním, které by případně mohlo být příčinou úmrtí
- jestliže užíváte ketokonazol nebo itraconazol v perorální formě, přípravky k léčbě plísňových infekcí

- jestliže užíváte cyklosporin, přípravek, který zabraňuje vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu
- jestliže užíváte dronedaron, přípravek užívaný k zabránění opakování Vašeho problému s nepravidelnou srdeční činností
- jestliže užíváte léky zabraňující srážení krve (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), kromě přechodu na jinou antikoagulační léčbu nebo pokud máte žilní nebo tepenný katetr a užíváte heparin k udržení průchodnosti těchto katetrů
- jestliže máte umělou srdeční chlopu

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku se poradte se svým lékařem. Možná bude také třeba se během léčby přípravkem Pradaxa poradit s lékařem v případě, že pocítíte příznaky nebo budete muset podstoupit chirurgický zákrok. Oznamte svému lékaři všechna onemocnění, kterými trpíte nebo která jste prodělal(a), a to zejména ta, která jsou uvedena v následujícím seznamu:

- pokud máte jaterní onemocnění, které je spojeno se změnami v krevních testech, použití přípravku Pradaxa se nedoporučuje.
- jestliže máte zvýšené riziko krvácení, což může být v následujících případech:
 - jestliže se u Vás v nedávné době objevilo krvácení
 - jestliže jste během minulého měsíce podstoupil(a) biopsii (chirurgické vynětí tkáně)
 - jestliže jste prodělal(a) těžké poranění (například zlomeninu kosti, poranění hlavy nebo jakékoli poranění vyžadující chirurgické ošetření)
 - jestliže trpíte zánětem jícnu nebo žaludku
 - jestliže máte problémy se zpětným pronikáním žaludeční šťávy do jícnu (tzv. reflux)
 - jestliže užíváte léky, které mohou zvýšit riziko krvácení, jako je aspirin (kyselina acetylsalicylová), klopidogrel, tikagrelor.
 - jestliže užíváte protizánětlivé léky, jako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam.
 - jestliže trpíte bakteriální endokarditidou (infekcí srdeční výstelky)
 - jestliže trpíte poruchou funkce ledvin nebo dehydratací (příznaky zahrnující pocit žízně a snížené množství tmavě zbarvené (koncentrované) moči)
 - jestliže je Vám více než 75 let
 - jestliže je Vaše tělesná hmotnost 50 kg nebo méně
- jestliže jste prodělal(a) srdeční příhodu (infarkt myokardu) nebo u Vás byl diagnostikován stav, který zvyšuje riziko vzniku srdeční příhody
- jestliže podstupujete plánovaný chirurgický výkon. Přípravek Pradaxa se bude muset dočasně vysadit z důvodu zvýšeného rizika krvácení během operace a krátce po ní. Pokud je to možné, je třeba přípravek Pradaxa vysadit alespoň 24 hodin před operací. U pacientů s vyšším rizikem krvácení může lékař rozhodnout o ještě časnějším vysazení léčby.
- jestliže musíte podstoupit neplánovaný chirurgický výkon. Pokud je to možné, chirurgický výkon by měl být odložen na dobu nejméně 12 hodin po podání poslední dávky. Jestliže chirurgický výkon nelze odložit, může existovat zvýšené riziko krvácení. Váš lékař zváží riziko krvácení společně s naléhavostí chirurgického výkonu.
- pokud máte cévky (katetry) zavedené do zad: Céвка může být do zad zavedena například za účelem anestezie nebo k léčbě bolesti během operace nebo po operaci. Pokud budete dostávat přípravek Pradaxa po odstranění katetru, lékař bude pravidelně kontrolovat Váš stav.
- při pádu nebo zranění v průběhu léčby, zejména pokud se uhodíte do hlavy, vyhledejte okamžitě lékaře. Možná budete muset být lékařem vyšetřen(a), protože můžete mít zvýšené riziko krvácení.

Děti a dospívající

Přípravek Pradaxa nepodávejte dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Pradaxa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Například:

- léky ke snížení srážlivosti krve (např. warfarin, fenprokumon, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban)
- protizánětlivé léky a léky proti bolesti (např. kyselina acetylsalicylová)
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek k léčbě deprese
- léčivé přípravky k léčbě deprese, které se nazývají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
- rifampicin nebo klarithromycin, dva druhy antibiotik
- přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (například: amiodaron, dronedaron, chinidin, verapamil)

Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující verapamil, je třeba dávku přípravku Pradaxa snížit na 220 mg užívaných dvakrát denně ve formě 1 tobolky po 110 mg, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení. Přípravek Pradaxa a tyto léky je nutno užívat ve stejnou dobu.

- léky k léčbě plísňových infekcí (například ketokonazol, itrakonazol, posakonazol), pokud nejsou aplikovány pouze na kůži
- přípravky, které zabraňují vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu (například takrolimus, cyklosporin)
- protivirové léčivé přípravky k léčbě AIDS (například ritonavir)
- přípravky k léčbě epilepsie (například karbamazepin, fenytoin)

Těhotenství a kojení

Vliv přípravku Pradaxa na těhotenství a nenarozené dítě není znám. V těhotenství byste přípravek Pradaxa neměla užívat, pokud Vám lékař nesdělí, že je to bezpečné. Ženy ve fertilním věku se během léčby přípravkem Pradaxa mají vyhnout otěhotnění.

Během léčby přípravkem Pradaxa byste neměla kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pradaxa nemá žádné známé účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se Pradaxa užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka je 300 mg užívaná ve formě jedné tobolky o síle 150 mg dvakrát denně.

Jestliže je Vám 80 let nebo více, je doporučená dávka přípravku Pradaxa 220 mg užívaná ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně.

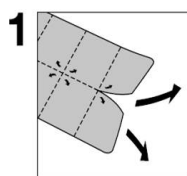
Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující verapamil, je třeba dávku přípravku Pradaxa snížit na 220 mg užívaných dvakrát denně ve formě 1 tobolky po 110 mg, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení.

Jestliže je u Vás potenciálně vyšší riziko krvácení, může se Váš lékař rozhodnout předepsat Vám dávku přípravku Pradaxa 220 mg užívanou ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně.

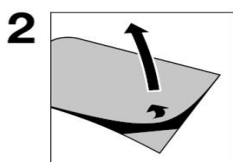
Přípravek Pradaxa může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Tobolku je třeba spolknout celou a zapít sklenicí vody, aby se zajistil transport tobolky do žaludku. Tobolku nelámejte, nekousejte ani nevysypávejte obsah tobolky, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.

Při užívání tobolek přípravku Pradaxa z blistru dodržujte prosím následující pokyny

Následující obrázky znázorňují, jak vyjmout z blistru tobolku přípravku Pradaxa



Oddělte jednodávkový blister z celého blistru podél perforační linie.



Sloupněte fólii na zadní straně blistru a vyjměte tobolku.

- tobolky přes fólii blistru neprotlačujte.
- neodstraňujte fólii blistru dříve, než je nutné tobolku užít.

Při užívání tobolek přípravku Pradaxa z lahvičky dodržujte prosím následující pokyny

- pro otevření stlačte víčko a otočte jím.
- po vyjmutí tobolky vraťte víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřete, ihned jakmile užijete svou dávku léku.

Změna antikoagulační léčby

- *Změna z léčby přípravkem Pradaxa na injekčně podávanou antikoagulační léčbu (léčba snižující srážlivost krve):*
Nezahajujte antikoagulační léčbu injekčně podávanými přípravky (například heparinem) dříve, než po 12 hodinách od poslední dávky přípravku Pradaxa.
- *Změna z injekčně podávané antikoagulační léčby na léčbu přípravkem Pradaxa:*
Začněte s užíváním přípravku Pradaxa 0-2 hodiny před dobou, ve které by byla podána následující injekce.
- *Změna z léčby přípravkem Pradaxa na léky ředící krev s obsahem antagonistů vitamínu K (například fenpropukmonu):*
Váš lékař bude potřebovat výsledky krevních testů a poučí Vás, kdy máte zahájit léčbu přípravky s obsahem antagonistů vitamínu K.

- *Změna z léků ředících krev s obsahem antagonistů vitamínu K (například fenprokumonu) na léčbu přípravkem Pradaxa:*
Ukončete léčbu přípravkem obsahujícím antagonistu vitamínu K. Váš lékař bude potřebovat výsledky krevních testů a poučí Vás, kdy máte zahájit léčbu přípravkem Pradaxa.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pradaxa, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pradaxa, než Vám bylo doporučeno, může u Vás nastat zvýšené riziko krvácení. Váš lékař může provést krevní test ke zhodnocení rizika krvácení.

Jestliže jste užil(a) vyšší než předepsanou dávku přípravku Pradaxa, informujte o tom ihned svého lékaře. Pokud nastane krvácení, může být nutné chirurgické ošetření nebo léčba transfúzí krve.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pradaxa

Zapomenutou dávku lze užít ještě do 6 hodin před následující řádnou dávkou.

Zapomenutou dávku je nutno zcela vynechat, pokud zbývající čas do další řádné dávky je kratší než 6 hodin.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Pradaxa

Užívejte přípravek Pradaxa přesně tak, jak Vám byl předepsán. Neukončujte užívání přípravku Pradaxa bez předchozí rady s lékařem. Přerušování užívání přípravku Pradaxa může zvýšit riziko ucpání cévy v mozku nebo jiné cévy v těle u pacientů s abnormálním srdečním rytmem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pradaxa ovlivňuje srážení krve, a proto většina nežádoucích účinků má vztah k příznakům, jako jsou podlitiny nebo krvácení.

Může se vyskytnout velké nebo závažné krvácení, které představuje nejzávažnější nežádoucí účinky a, bez ohledu na jeho lokalizaci může toto krvácení vést k poškození zdraví, ohrožení na životě nebo dokonce k úmrtí. V některých případech tato krvácení nemusí být zjevná.

Jestliže zaznamenáte jakékoli krvácení, které samo nepřestane, nebo pokud zaznamenáte známky rozsáhlého krvácení (výjimečná slabost, únava, bledost, závrať, bolest hlavy nebo nevysvětlitelný otok), ihned informujte lékaře. Váš lékař může rozhodnout o podrobnějším sledování nebo změnit Vaši léčbu.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí.

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seskupeny podle toho, s jakou pravděpodobností nastávají.

Prevence ucpání cévy v mozku nebo jiné cévy v těle krevní sraženinou vzniklou při abnormálním srdečním rytmu

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Krvácení může nastat z nosu, do žaludku nebo do střeva, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč do růžova či dočervena) nebo pod kůží
- Pokles počtu červených krvinek
- Bolest břicha nebo žaludku

- Poruchy trávení
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Nevolnost

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- Krvácení
Může nastat krvácení z hemoroidů, do konečníku nebo do mozku.
- Vznik krevního výronu
- Vykašlávání krve nebo krví zbarveného hlenu
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Alergická reakce
- Náhlé kožní změny, které ovlivňují barvu a vzhled kůže
- Svědění
- Vřed v žaludku nebo ve střevě (včetně jícnového vředu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Zvracení
- Potíže při polykání
- Neobvyklé hodnoty laboratorních testů jaterní funkce

Vzácné (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 1000):

- Krvácení do kloubu, z chirurgického řezu, při poranění, z místa vstupu injekce nebo cévky do žíly
- Závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí
- Závažná alergická reakce projevující se otokem obličeje nebo krku
- Kožní vyrážka nápadná svědicími tmavočervenými vyvýšeninami kůže, způsobenými alergickou reakcí
- Pokles podílu červených krvinek v krvi
- Zvýšení jaterních enzymů
- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma, jehož příčinou jsou jaterní nebo krevní problémy

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Potíže s dechem nebo dušnost

V klinické studii byl výskyt srdečních infarktů u přípravku Pradaxa početně vyšší než u warfarinu. Celkový výskyt byl nízký.

Léčba krevních sraženin v žilách nohou a plic včetně prevence opakovaného vzniku krevních sraženin v žilách nohou a plic

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Krvácení může nastat z nosu, do žaludku nebo do střeva, do konečníku, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč dorůžova či dočervena) nebo pod kůži
- Poruchy trávení

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- Krvácení
- Krvácení může nastat do kloubu nebo po poranění
- Krvácení může nastat z hemoroidů
- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Vznik krevního výronu
- Vykašlávání krve nebo krví zbarveného hlenu
- Alergická reakce
- Náhlé kožní změny, které ovlivňují barvu a vzhled kůže
- Svědění

- Vřed v žaludku nebo ve střevě
- Zánět jícnu a žaludku
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Nevolnost
- Zvracení
- Bolest břicha nebo žaludku
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Neobvyklé hodnoty laboratorních testů jaterní funkce
- Zvýšení jaterních enzymů

Vzácné (mohou se vyskytovat až 1 člověka z 1000):

- Krvácení může nastat z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo cévky (kanyly) do žíly nebo do mozku
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí
- Závažná alergická reakce projevující se otokem obličeje nebo krku
- Kožní vyrážka nápadná svědicími tmavočervenými vyvýšeninami kůže, způsobenými alergickou reakcí
- Potíže při polykáním
- Pokles podílu červených krvinek v krvi

Neznámé (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Potíže s dechem nebo dušnost
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma, jehož příčinou jsou jaterní problémy nebo krevní problémy

V programu klinického hodnocení byl výskyt srdečních infarktů u přípravku Pradaxa vyšší než u warfarinu. Celkový výskyt byl nízký. U pacientů léčených dabigatranem nebyl pozorován žádný rozdíl ve výskytu srdečních infarktů ve srovnání s pacienty léčenými placebem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pradaxa uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce, blistru nebo lahvičce za „Použitelné do:“ nebo „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Blistr: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Nevkládejte tobolky do krabiček na léky či do dávkovačů léků, ledaže by tobolky zůstaly v originálním obalu.

Lahvička: Po otevření je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Nevkládejte tobolky do krabiček na léky či do dávkovačů léků.

6. Obsah balení a další informace

Co Pradaxa obsahuje

- Léčivou látkou je dabigatranum, který je podáván ve formě dabigatranu etexilatu mesilas o síle 150 mg.
- Pomocnými látkami jsou kyselina vinná, arabská klovatina, hypromelosa, dimetikon 350, mastek a hypromelosa.
- Obal tobolek obsahuje karagenan, chlorid draselný, oxid titaničitý, indigokarmín a hypromelosu.
- Potiskový inkoust obsahuje šelak, černý oxid železitý a hydroxid draselný.

Jak Pradaxa vypadá a co obsahuje toto balení

Pradaxa 150 mg jsou tvrdé tobolek s neprůhledným víčkem světle modré barvy a neprůhledným tělem bílé barvy. Víčko tobolek je potištěné logem firmy Boehringer Ingelheim, tělo nápisem „R150“.

Přípravek Pradaxa je dodáván v baleních obsahujících 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 tvrdou toboleku, vícenásobných baleních obsahujících 3 krabičky s 60 x 1 tobolekou (180 tvrdých tobolek) nebo vícenásobných baleních obsahujících 2 krabičky s 50 x 1 tobolekou (100 tvrdých tobolek) v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech. Přípravek Pradaxa je k dispozici dále i v baleních obsahujících 60 x 1 tvrdou toboleku v hliníkových perforovaných jednodávkových bílých blistrech.

Tvrdé tobolek Pradaxa 150 mg jsou také dodávány v polypropylenových (plastických) lahvičkách, obsahujících 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Německo

Výrobce

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Německo

a

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

PRADAXA[®] INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA

Obsah

Pradaxa[®]
dabigatranum etexilatum

- Noste tuto kartu stále u sebe
- Ujistěte se, že užíváte stále nejnovější verzi karty

[xxxx 201x]
[logo Boehringer Ingelheim]

Vážená pacientko, vážený paciente,

Lékař Vám zahájil léčbu přípravkem Pradaxa[®] (dabigatran-etexilát). Pro bezpečné užívání přípravku Pradaxa[®], prosím, považujte informace uvedené na této kartě za důležité. Vzhledem k tomu, že tato karta obsahuje důležité informace o Vaší léčbě, mějte prosím tuto kartu stále u sebe, abyste mohl(a) informovat lékaře o užívání přípravku Pradaxa[®].

[logo Pradaxa]

Pradaxa[®] Informační karta pro pacienta

- Při užívání přípravku Pradaxa[®] dodržujte pokyny svého lékaře.
- Přípravek Pradaxa[®] snižuje srážlivost krve, brání vzniku krevních sraženin a tím snižuje Vaše riziko, že utrpíte cévní mozkovou příhodu nebo jinou komplikaci.
- To však může vést ke zvýšení rizika krvácení.
- V případě krvácení, které se samo nezastaví, informujte okamžitě svého lékaře.
- V případě krvácení se, prosím, poradte s lékařem, než přerušíte užívání přípravku Pradaxa[®].
- Při pádu nebo zranění v průběhu léčby, zejména pokud se uhodíte do hlavy, vyhledejte okamžitě lékaře. Možná Vás bude muset vyšetřit, protože můžete mít zvýšené riziko krvácení.
- Znamky a příznaky krvácení mohou být podlitiny na kůži, tmavá stolice, krev v moči, krvácení z nosu atd.
- Pokud je nutno provést chirurgický nebo jiný výkon, informujte lékaře předtím o tom, že užíváte přípravek Pradaxa[®].
- Nepřerušujte užívání přípravku Pradaxa[®] bez porady s lékařem.
- Užívejte přípravek Pradaxa[®] pravidelně podle pokynů a nevynechávejte dávky.
- Informujte svého lékaře o všech léčivých přípravcích, které v současné době užíváte.
- Přípravek Pradaxa[®] může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Tobolku je třeba spolknout celou a zapít sklenicí vody, aby se zajistil transport tobolky do žaludku. Tobolku nelámejte, nekousejte, ani nevysypávejte obsah tobolky, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.

Informace pro odbornou veřejnost o přípravku Pradaxa[®]

- Pradaxa[®] je perorální antikoagulační lék, který je přímým inhibitorem trombinu.
- V případě chirurgického nebo jiného invazivního výkonu je třeba ukončit podávání přípravku Pradaxa[®] s předstihem (podrobnosti viz Souhrn údajů o přípravku).
- V případě závažného krvácení je nutno užívání přípravku Pradaxa[®] okamžitě ukončit.
- Protože přípravek Pradaxa[®] je vylučován převážně ledvinami, je třeba udržovat odpovídající diurézu. Přípravek Pradaxa[®] je možno odstraňovat dialýzou.

- Pro zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu je k dispozici specifický přípravek (Praxbind[®]); (podrobné a další pokyny ke zrušení antikoagulačního účinku přípravku Pradaxa[®] viz Souhrn údajů o přípravku Pradaxa[®] a Praxbind[®]).

Prosím, vyplňte tuto část nebo požádejte lékaře, aby ji vyplnil.

Informace o pacientovi

Jméno a příjmení pacienta

Datum narození

Indikace pro antikoagulační léčbu

Dávkování přípravku Pradaxa[®]