

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pradaxa 75 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatam 75 mg (ve formě dabigatranu 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 (přibližně 18 x 6 mm), 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 (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.

Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů od narození do 18 let věku.

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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

#### **Primární prevence VTE při ortopedických operacích**

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

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

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

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

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

#### Zhodnocení funkce ledvin před léčbou a během léčby dabigatran-etexilátem

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

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

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

#### Vynechaná dávka

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

Pro náhradu vynechaných jednotlivých dávek se nemá dávka zdvojnásobovat.

#### Vysazení dabigatran-etexilátu

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

### Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu:

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

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

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

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

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

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

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Tělesná hmotnost*

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

#### *Pohlaví*

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

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

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

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

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

Doporučená dávka tobolek dabigatran-etexilátu vychází z věku a tělesné hmotnosti pacienta, jak je uvedeno v tabulce 2. V tabulce jsou uvedeny jednotlivé dávky, které se mají podávat dvakrát denně. Dávka se má v průběhu léčby upravovat podle věku a tělesné hmotnosti.

**Tabulka 2: Jedna dávka dabigatran-etexilátu v miligramech (mg) podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v rocích, která má být podávána dvakrát denně**

	Věk v rocích										
	8 až < 9	9 až < 10	10 až < 11	11 až < 12	12 až < 13	13 až < 14	14 až < 15	15 až < 16	16 až < 17	17 až < 18	
Tělesná hmotnost [kg]	> 81	300 mg jako dvě tobolky 150 mg <i>nebo</i> čtyři tobolky 75 mg									
	71 až < 81										
	61 až < 71										
	51 až < 61	260 mg jako jedna tobolka 110 mg plus jedna tobolka 150 mg <i>nebo</i> jedna tobolka 110 mg plus dvě tobolky 75 mg									
	41 až < 51	220 mg jako dvě tobolky 110 mg									
	31 až < 41	185 mg jako jedna tobolka 75 mg plus jedna tobolka 110 mg									
	26 až < 31	150 mg jako jedna tobolka 150 mg									
	21 až < 26	<i>nebo</i> dvě tobolky 75 mg									
	16 až < 21	Jedna tobolka 110 mg									
	13 až < 16										
	11 až < 13	Jedna tobolka a 75 mg									

 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

#### Zhodnocení funkce ledvin před léčbou a během léčby

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

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

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

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

#### Doba použití

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

### Vynechaná dávka

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

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

### Vysazení dabigatran-etexilátu

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

### Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu:

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

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

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

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

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

Z VKA na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

### Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pro perorální podání.

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

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

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Těžká porucha funkce ledvin ( $CrCL < 30$  ml/min) u dospělých pacientů
- $eGFR < 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pediatrických pacientů
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. Mohou to být současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie
- Souběžná léčba jinými antikoagulanty, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux

apod.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.), kromě zvláštních situací. Jedná se o převod na jinou antikoagulační léčbu (viz bod 4.2), když je UFH podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru nebo když je UFH podáván během katetrizační ablace u fibrilace síní (viz bod 4.5)

- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru (viz bod 4.5)
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

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

##### Riziko krvácení

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

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

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

##### Rizikové faktory

Tabulka 3 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

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

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

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

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

#### Opatření a léčba při riziku krvácení

Pro léčbu krvácivých komplikací viz také bod 4.9.

#### *Hodnocení přínosu a rizika*

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

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

#### *Pečlivý klinický dohled*

V průběhu léčebné fáze je doporučeno pečlivé sledování známek krvácení nebo anémie, zejména pokud se rizikové faktory kombinují (viz tabulka 3 výše). Zvláštní pozornost je třeba věnovat situacím, kdy je dabigatran-etexilát podáván současně s verapamilem, amiodaronem, chinidinem nebo



klarithromycinem (inhibitory P-gp), a zvláště při výskytu krvácení, zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.5).

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

#### *Ukončení léčby dabigatran-etexilátem*

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

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

#### *Použití inhibitorů protonové pumpy*

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

#### *Laboratorní koagulační parametry*

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

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

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

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

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

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

#### Použití fibrinolytik při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

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

## Chirurgické a jiné výkony

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

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

### Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony

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

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

### Subakutní operace/výkony

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

### Elektivní chirurgické výkony

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Pooperační fáze

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

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

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

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

#### Chirurgický výkon při zlomenině kyčelního kloubu

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

#### Porucha funkce jater

Z hlavních klinických hodnocení byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek ULN. Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání dabigatran-etexilátu u těchto pacientů nedoporučuje. Poruchy funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

#### Interakce s induktory P-gp

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

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

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

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

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

### Pediatrická populace

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

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

### Interakce transportérů

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

Pokud není jinak specificky popsáno, je při současném podávání dabigatranu se silnými inhibitory P-gp nutné pacienta pečlivě klinicky sledovat (se zřetelem na známky krvácení nebo anémie). Při kombinaci s některými inhibitory P-gp může být nutné snížení dávky (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

**Tabulka 7: Interakce transportérů**

<u>Inhibitory P-gp</u>	
<i>Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3)</i>	
Ketokonazol	Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu 2,38násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu 2,35násobně, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny 2,53násobně, respektive 2,49násobně.
Dronedaron	Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu asi 2,4násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu asi 2,3násobně, a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně, respektive 1,9násobně, po jedné dávce 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporin	Z výsledků <i>in vitro</i> lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu.
Glekaprevir/pibrentasvir	Bylo zjištěno, že při souběžném podávání dabigatran-etexilátu s fixní kombinací dávek inhibitorů P-gp glekapreviru/pibrentasviru se zvýšila expozice dabigatranu a může se zvýšit riziko krvácení.
<i>Současné použití není doporučeno</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> bylo zjištěno, že takrolimus má podobnou míru inhibičního účinku na P-gp, jaká byla pozorována u itraconazolu a cyklosporinu. Dabigatran-etexilát nebyl klinicky studován společně s takrolimem. Omezená klinická data s dalším substrátem P-gp (everolimus) však naznačují, že inhibice P-gp takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů P-gp.

*Opatrnost je nutná v případě současného použití (viz body 4.2 a 4.4)*

Verapamil	<p>Při současném podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s verapamilem podávaným perorálně byly hodnoty <math>C_{max}</math> 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).</p> <p>Největší zvýšení expozice dabigatranu bylo pozorováno s první dávkou verapamilu, lékové formy s okamžitým uvolňováním, podávaného jednu hodinu před podáním dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> přibližně 2,8násobně a hodnoty AUC asi 2,5násobně). Účinek se postupně snižoval po podání lékové formy s prodlouženým uvolňováním (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> zhruba 1,9násobně a hodnoty AUC přibližně 1,7násobně) nebo po podání opakovaných dávek verapamilu (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> asi 1,6násobně a hodnoty AUC asi 1,5násobně).</p> <p>Nebyla pozorována významná interakce, pokud byl verapamil podáván 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> asi 1,1násobně a hodnoty AUC asi 1,2násobně). Vysvětlením je úplná absorpce dabigatranu po 2 hodinách.</p>
Amiodaron	<p>Při současném podání dabigatran-etexilátu s jednorázovou dávkou 600 mg amiodaronu podaného perorálně se rozsah a rychlost absorpce amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA podstatně nezměnily. Hodnota AUC dabigatranu se zvýšila asi 1,6násobně, hodnota jeho <math>C_{max}</math> asi 1,5násobně. S ohledem na dlouhý poločas amiodaronu může potenciál pro interakci přetrvávat týdny po vysazení amiodaronu (viz body 4.2 a 4.4).</p>
Chinidin	<p>Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou druhou hodinu až do celkové dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně po tři za sebou následující dny, 3. den buď s chinidinem nebo bez něj. Při současném podávání s chinidinem se hodnota <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu zvýšila v průměru 1,53násobně a hodnota <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu průměrně 1,56násobně (viz body 4.2 a 4.4).</p>
Klarithromycin	<p>Pokud byl klarithromycin (500 mg dvakrát denně) podáván společně s dabigatran-etexilátem zdravým dobrovolníkům, bylo pozorováno zvýšení hodnoty AUC přibližně 1,19násobně a hodnoty <math>C_{max}</math> asi 1,15násobně.</p>
Tikagrelor	<p>Pokud byla jedna dávka 75 mg dabigatran-etexilátu podána současně s nasyčovací dávkou 180 mg tikagreloru, došlo ke zvýšení hodnoty AUC dabigatranu 1,73násobně a hodnoty <math>C_{max}</math> 1,95násobně. Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně u <math>C_{max}</math> a 1,46násobně u AUC.</p> <p>Současné podávání nasyčovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu) zvýšilo hodnotu <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu 1,49násobně a hodnotu <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,65násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Pokud byla nasyčovací dávka 180 mg tikagreloru podána 2 hodiny po podání dávky 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu), zvýšení hodnoty <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu bylo sníženo 1,27násobně a hodnoty <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,23násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Toto stupňované podávání se doporučuje pro zahájení podávání tikagreloru nasyčovací dávkou.</p> <p>Současné podávání 90 mg tikagreloru dvakrát denně (udržovací dávka) se 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravené hodnoty <math>AUC_{\tau,ss}</math></p>

	dabigatranu 1,26násobně a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.
Posakonazol	Posakonazol také inhibuje P-gp do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání dabigatran-etexilátu s posakonazolem je nutná opatrnost.
<i>Induktory P-gp</i>	
Současnému použití je třeba se vyhnout	
Např. rifampicin, třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepin nebo fenytoin	Očekává se, že současné podávání bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu.  Předcházející podávání rifampicinu jako zkušebního induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou koncentraci dabigatranu o 65,5 % a celkovou expozici dabigatranu o 67 %. Do 7. dne po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil, a v důsledku toho se expozice dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebyl pozorován žádný další nárůst biologické dostupnosti.
<i>Inhibitory proteázy, jako je ritonavir</i>	
Současné použití není doporučeno	
Např. ritonavir a jeho kombinace s jinými inhibitory proteázy	Mají vliv na P-gp (inhibiční nebo indukční). Nebyly hodnoceny, a proto se jejich současné podávání s dabigatran-etexilátem nedoporučuje.
<i>Substrát P-gp</i>	
Digoxin	Ve studii provedené u 24 zdravých jedinců byl dabigatran-etexilát podáván s digoxinem. Nebyly zjištěny žádné změny expozice digoxinu a žádné klinicky relevantní změny expozice dabigatranu.

#### Antikoagulancia a antiagregační léčivé přípravky

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

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

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

NSAID	Bylo prokázáno, že podávání NSAID ke krátkodobé analgezii není spojeno se zvýšeným rizikem krvácení při společném podávání s dabigatran-etexilátem. Při dlouhodobém podávání v klinickém hodnocení fáze III porovnávacím dabigatran s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní (RE-LY) zvýšily NSAID riziko krvácení přibližně o 50 % u dabigatran-etexilátu i warfarinu.
Klopidogrel	U zdravých mladých dobrovolníků mužského pohlaví nevedlo současné podávání dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k žádnému dalšímu prodloužení časů kapilárního krvácení v porovnání s monoterapií klopidogrelem. Vedle toho zůstaly hodnoty $AUC_{t,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry účinku dabigatranu či inhibice agregace trombocytů jako ukazatel účinku klopidogrelu v podstatě beze změny při srovnání kombinované léčby s odpovídajícími monoterapiemi. Při nasycovací dávce 300 mg nebo 600 mg klopidogrelu se hodnoty $AUC_{,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily asi o 30-40 % (viz bod 4.4).
ASA	Současné podávání ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně může zvýšit riziko jakéhokoliv krvácení z 12 % na 18 %, respektive 24 %, při podávání 81 mg, respektive 325 mg ASA (viz bod 4.4).
Nízkomolekulární hepariny	Současné podávání nízkomolekulárních heparinů, jako je enoxaparin, s dabigatran-etexilátem nebylo specificky hodnoceno. Po převodu z 3 dny trvajícího podávání enoxaparinu s.c. v dávce 40 mg jednou denně byla expozice dabigatranu 24 hodin po poslední dávce enoxaparinu lehce nižší než expozice po podávání dabigatran-etexilátu samotného (po jedné dávce 220 mg). Vyšší anti-FXa/FIIa aktivita byla pozorována po podání dabigatran-etexilátu s předlčením enoxaparinem v porovnání s léčbou dabigatran-etexilátem samotným. Má se za to, že jde o následek léčby enoxaparinem, a není to považováno za klinicky relevantní. Jiné testy koagulace ve vztahu k dabigatranu se předlčením enoxaparinem významně nezměnily.

Další interakce**Tabulka 9: Další interakce**

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

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

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

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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

### Ženy ve fertilním věku

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

### Těhotenství

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

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

### Kojení

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

### Fertilita

U člověka nejsou k dispozici žádné údaje.

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

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

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

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



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

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

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

**Tabulka 10: Nežádoucí účinky**

Třídy orgánových systémů/Preferovaný termín	Frekvence
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Hemoglobin snížený	Časté
Anémie	Méně časté
Hematokrit snížený	Méně časté
Trombocytopenie	Vzácné
Neutropenie	Není známo
Agranulocytóza	Není známo
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné
Angioedém	Vzácné
Kopřivka	Vzácné
Vyrážka	Vzácné
Pruritus	Vzácné
Bronchospasmus	Není známo
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Intrakraniální krvácení	Vzácné
<b>Cévní poruchy</b>	
Hematom	Méně časté
Krvácení z rány	Méně časté
Krvácení	Vzácné
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Epistaxe	Méně časté
Hemoptýza	Vzácné
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Gastrointestinální krvácení	Méně časté
Rektální krvácení	Méně časté
Hemoroidální krvácení	Méně časté
Průjem	Méně časté
Nauzea	Méně časté
Zvracení	Méně časté
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Vzácné
Gastroezofagitida	Vzácné
Refluxní choroba jícnu	Vzácné
Bolest břicha	Vzácné
Dyspepsie	Vzácné
Dysfagie	Vzácné
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	

Abnormální jaterní funkce/abnormální funkční jaterní testy	Časté
Alaninaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Aspartátaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Jaterní enzymy zvýšené	Méně časté
Hyperbilirubinemie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Krvácení kůže	Méně časté
Alopecie	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Hemartros	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě injekce	Vzácné
Krvácení v místě katétru	Vzácné
Krvavý výtok	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Traumatické krvácení	Méně časté
Hematom po výkonu	Méně časté
Krvácení po výkonu	Méně časté
Výtok po výkonu	Méně časté
Sekrece z rány	Méně časté
Krvácení v místě incize	Vzácné
Pooperační anémie	Vzácné
Chirurgické a léčebné postupy	
Drenáž rány	Vzácné
Drenáž po výkonu	Vzácné

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Krvácivé reakce

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

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

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

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

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

*Agranulocytóza a neutropenie*

Agranulocytóza a neutropenie byly po schválení dabigatran-etexilátu k použití hlášeny velmi vzácně. Protože jsou nežádoucí účinky ze sledování po uvedení přípravku na trh hlášeny z populace o neurčité velikosti, není možné stanovit spolehlivě jejich frekvenci. Četnost hlášení se odhaduje na 7 příhod na 1 milion paciento-roků u agranulocytózy a na 5 příhod na 1 milion paciento-roků u neutropenie.

*Pediatrická populace*

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

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

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

*Tabulkový seznam nežádoucích účinků*

V tabulce 12 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné u pediatrických pacientů ve studiích při léčbě VTE a v prevenci recidivující VTE. Nežádoucí účinky jsou rozdělené podle názvů tříd orgánových systémů (TOS) a frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 12: Nežádoucí účinky**

	Frekvence
Třídy orgánových systémů/Preferovaný termín	léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Hemoglobin snížený	Méně časté
Trombocytopenie	Časté
Hematokrit snížený	Méně časté
Neutropenie	Méně časté
Agranulocytóza	Není známo
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Méně časté
Vyrážka	Časté
Pruritus	Méně časté
Anafylaktická reakce	Není známo
Angioedém	Není známo
Kopřivka	Časté
Bronchospasmus	Není známo
Poruchy nervového systému	
Intrakraniální krvácení	Méně časté
Cévní poruchy	
Hematom	Časté
Krvácení	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Gastrointestinální krvácení	Méně časté
Bolest břicha	Méně časté
Průjem	Časté
Dyspepsie	Časté
Nauzea	Časté
Rektální krvácení	Méně časté
Hemoroidální krvácení	Není známo
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Není známo
Gastroezofagitida	Méně časté
Refluxní choroba jícnu	Časté
Zvracení	Časté
Dysfagie	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	
Abnormální jaterní funkce/abnormální funkční jaterní testy	Není známo
Alaninaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Aspartátaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Jaterní enzymy zvýšené	Časté
Hyperbilirubinemie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Krvácení kůže	Méně časté
Alopecie	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Hemartros	Není známo

Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě injekce	Není známo
Krvácení v místě katétru	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Traumatické krvácení	Méně časté
Krvácení v místě incize	Není známo

### *Krvácivé reakce*

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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 umožní předpovědět dobu, kdy budou dosaženy určité hladiny dabigatranu (viz bod 5.1), také v případě, kdy byla zahájena dodatečná opatření, například dialýza.

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

### Léčba krvácivých komplikací

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

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

Je možné zvážit podání koncentrátů koagulačních faktorů (aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Existuje jistý experimentální důkaz, že tyto léčivé přípravky mohou zvrátit antikoagulační účinek dabigatranu, ale údaje o jejich použitelnosti v klinické praxi a také o možném riziku rebound tromboembolie jsou velmi omezené. Koagulační testy mohou být po podání navrhovaných koncentrátů koagulačních faktorů nespolehlivé. Opatrnosti je třeba při interpretaci

výsledků těchto vyšetření. Zvážit je třeba také podání koncentrátů trombocytů v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregační léčivé přípravky. Veškerá symptomatická léčba má být podána dle zvážení lékaře.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

Dabigatran-etexilát je proléčivo o malé molekule, které nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle vstřebává a je v plazmě a v játrech konvertován na dabigatran cestou 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 volný trombin, trombin navázaný na fibrin a trombinem navozenou agregaci trombocytů.

#### Farmakodynamické účinky

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

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

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

ECT umožňuje přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.

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

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

#### Primární prevence VTE při ortopedických operacích

Geometrický průměr hodnot vrcholových plazmatických koncentrací dabigatranu v rovnovážném stavu (po 3. dnu), měřených přibližně 2 hodiny po podání dávky 220 mg dabigatran-etexilátu, byl 70,8 ng/ml, s rozpětím 35,2-162 ng/ml (v rozsahu 25.-75. percentilu). Geometrický průměr

minimálních koncentrací dabigatranu měřených na konci dávkovacího intervalu (tedy 24 hodin po podání dávky 220 mg dabigatranu) byl v průměru 22,0 ng/ml, s rozpětím 13,0-35,7 ng/ml (v rozsahu 25.-75. percentilu).

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

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

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

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Etnický původ*

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

#### Klinická hodnocení prevence VTE po operacích s náhradou velkých kloubů

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

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

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

Výsledky obou studií ukázaly, že antitrombotický účinek dabigatran-etexilátu v dávce 220 mg a 150 mg byl statisticky non-inferiorní ve srovnání s účinkem enoxaparinu, pokud jde o celkový počet žilních tromboembolií a mortalitu z jakékoliv příčiny. Bodový odhad výskytu závažných žilních tromboembolií a mortality spojené s žilní tromboembolií byl u dávky 150 mg mírně horší než u enoxaparinu (tabulka 13). Lepší výsledky byly pozorovány u dávky 220 mg, u které byl bodový odhad výskytu závažných žilních tromboembolií mírně lepší než u enoxaparinu (tabulka 13).

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

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

Ve studované populaci pacientů RE-MODEL a RE-NOVATE (5 539 léčených pacientů) 51 % současně trpělo hypertenzí, 9 % mělo současně diabetes, 9 % mělo současně onemocnění koronárních tepen a 20 % mělo v anamnéze žilní nedostatečnost. Nebylo pozorováno, že by tato onemocnění ovlivňovala účinek dabigatranu na prevenci žilních tromboembolií nebo frekvenci krvácení.

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

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

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

**Tabulka 13: Analýza závažných VTE a mortality spojené s VTE během léčebného období ve studiích ortopedických operací RE-MODEL a RE-NOVATE**

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

**Tabulka 14: Analýza celkového počtu VTE a mortality z jakékoliv příčiny během léčebného období ve studiích ortopedických operací RE-MODEL a RE-NOVATE**

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



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

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

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

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

*Pediatrická populace*

*Klinická hodnocení prevence VTE po operacích s náhradou velkých kloubů*

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

*Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů*

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

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

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

narození do < 2 let, 21/43 (48,8 %) resp. 12/21 (57,1 %) u pacientů ve věku od 2 do < 12 let a 47/112 (42,0 %) resp. 19/56 (33,9 %) u pacientů ve věku od 12 do < 18 let.

Klasifikovaná závažná krvácení byla hlášena u 4 pacientů (2,3 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 2 pacientů (2,2 %) ve skupině se SOC. V době do první příhody závažného krvácení nebyl statisticky významný rozdíl. Třicet osm pacientů (21,6 %) v rameni s dabigatran-etexilátem a 22 pacientů (24,4 %) v rameni se SOC mělo nějaké klasifikované krvácivé příhody, většina z nich byla klasifikována jako méně závažné. Složený cílový parametr klasifikovaných závažných krvácivých příhod (MBE) nebo klinicky významných nezávažných (CRNM) krvácení (během léčby) byl hlášen u 6 pacientů (3,4 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 3 pacientů (3,3 %) ve skupině se SOC.

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 zdravým dobrovolníkům je farmakokinetický profil dabigatranu v plazmě charakterizován rychlým nárůstem plazmatických koncentrací s dosažením  $C_{max}$  do 0,5 až 2,0 hodin po podání.

### Absorpce

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

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

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC byly úměrné dávce.

Biologická dostupnost po perorálním podání může být zvýšena o 75 % po podání jedné dávky a o 37 % v rovnovážném stavu ve srovnání s referenční tobolkou, pokud jsou pelety přijímány bez HPMC (hydroxypropylmethylcelulosa) obalu tobolky. Proto má být v klinické praxi vždy zachována celistvost HPMC tobolky, aby se zabránilo nežádoucímu zvýšení biologické dostupnosti dabigatran-etexilátu (viz bod 4.2).

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

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

### Eliminace

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

### Zvláštní populace

#### Insuficience ledvin

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

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

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

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

Kromě toho byla expozice dabigatranu (nejnižší a nejvyšší hodnota) hodnocena v prospektivní, otevřené, randomizované farmakokinetické studii u pacientů s NVFS s těžkou poruchou funkce ledvin

(definovanou jako clearance kreatininu [CrCL] 15-30 ml/min), kteří dostávali dabigatran-etexilát v dávce 75 mg dvakrát denně.

Tento režim vedl ke geometrické průměrné minimální koncentraci 155 ng/ml (gCV 76,9 %), naměřené ihned před podáním další dávky, a geometrické průměrné maximální koncentraci 202 ng/ml (gCV 70,6 %), naměřené dvě hodiny po podání poslední dávky.

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

#### Starší pacienti

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

#### Porucha funkce jater

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

#### Tělesná hmotnost

Minimální koncentrace dabigatranu byly asi o 20 % nižší u dospělých pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg ve srovnání s pacienty o hmotnosti 50-100 kg. Většina jedinců (80,8 %) spadala do hmotnostní kategorie  $\geq 50$  kg až < 100 kg a v této skupině nebyly zjištěny zjevné rozdíly (viz body 4.2 a 4.4). Pro dospělé pacienty s hmotností < 50 kg jsou k dispozici omezené klinické údaje.

#### Pohlaví

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

#### Etnický původ

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

#### Pediatrická populace

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

#### Farmakokinetické interakce

Studie interakcí *in vitro* neprokázaly žádnou inhibici nebo indukci hlavních izoenzymů cytochromu P450. To bylo potvrzeno *in vivo* studiemi u zdravých dobrovolníků, u kterých nebyly zjištěny žádné interakce mezi touto léčbou a následujícími léčivými látkami: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (interakce s transportérem P-gp) a diklofenak (CYP2C9).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Ve studii juvenilní toxicity provedené na potkanech Han Wistar byla mortalita spojena s krvácivými příhodami při podobných expozičních, při jakých bylo krvácení pozorováno u dospělých zvířat. U dospělých i u dospívajících potkanů se předpokládá, že mortalita souvisí s nadměrnou farmakologickou aktivitou dabigatranu spolu s uplatněním mechanických sil při podávání a při manipulaci. Údaje ze studie juvenilní toxicity neukazují na zvýšenou citlivost na toxické působení, ani na jakoukoli toxicitu specifickou pro dospívající zvířata.

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Obsah tobolky

Kyselina vinná  
Arabská klovatina  
Hypromelosa  
Dimetikon 350  
Mastek  
Hyprolosa

#### Obal tobolky

Karagenan  
Chlorid draselný  
Oxid titaničitý  
Hypromelosa

#### Černý potiskový inkoust

Šelak  
Černý oxid železitý  
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 uchování**

#### 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**

Perforované hliníkové jednodávkové blistry 10 x 1 tvrdá tobolka. Jedna krabička obsahuje 10, 30 nebo 60 tvrdých tobolek.

Perforované hliníkové jednodávkové bílé blistry 10 x 1 tvrdá tobolka. Jedna krabička obsahuje 60 tvrdých tobolek.

Polypropylenová lahvička se šroubovacím uzávěrem obsahující 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

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

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

- Víčko se otevírá stlačením a otočením.
- Po vyjmutí tobolky je třeba ihned nasadit víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřít.

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

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

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

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

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: 8. ledna 2018

## **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 etexilatium 110 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 světle modré barvy, velikosti 1 (přibližně 19 x 7 mm), 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 (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVFS), s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) v anamnéze, věk  $\geq 75$  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.

Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů od narození do 18 let věku.

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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

#### **Primární prevence VTE při ortopedických operacích**

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



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

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

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

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

#### Zhodnocení funkce ledvin před léčbou a během léčby dabigatran-etexilátem

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

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

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

#### Vynechaná dávka

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

Pro náhradu vynechaných jednotlivých dávek se nemá dávka zdvojnásobovat.

#### Vysazení dabigatran-etexilátu

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

### Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu:

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

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

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

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

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

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

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Tělesná hmotnost*

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

#### *Pohlaví*

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

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

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

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

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

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

	<b>Doporučení pro dávkování</b>
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)	300 mg dabigatran-etexilátu užívaných ve formě jedné tobolky o síle 150 mg dvakrát denně
Léčba DVT a PE a prevence rekurence DVT a PE u dospělých (DVT/PE)	300 mg dabigatran-etexilátu užívaných ve formě jedné tobolky o síle 150 mg dvakrát denně po léčbě parenterálním antikoagulačním přípravkem, která trvala nejméně 5 dní
<b><u>Doporučeno snížení dávky</u></b>	
Pacienti ve věku $\geq 80$ let	Denní dávka dabigatran-etexilátu 220 mg ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně
Pacienti, kteří dostávají současně verapamil	
<b><u>Snížení dávky je třeba zvážit</u></b>	
Pacienti ve věku 75-80 let	Má být zvolena denní dávka dabigatran-etexilátu 300 mg nebo 220 mg na základě individuálního posouzení rizika tromboembolie a rizika krvácení
Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30-50 ml/min)	
Pacienti s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem	
Ostatní pacienti se zvýšeným rizikem krvácení	

U indikace DVT/PE je doporučení pro užívání dabigatran-etexilátu 220 mg ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně založeno na farmakokinetických a farmakodynamických analýzách a nebylo zkoumáno v tomto klinickém prostředí. Viz dále níže a body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2.

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

**Zhodnocení funkce ledvin před léčbou a během léčby dabigatran-etexilátem**

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

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

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

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

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

### Doba použití

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

**Tabulka 3: Doba použití u SPAF a DVT/PE**

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

### Vynechaná dávka

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

Pro náhradu vynechaných jednotlivých dávek se nemá dávka zdvojnásobovat.

### Vysazení dabigatran-etexilátu

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

### Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu:

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

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

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

Zahájení léčby pomocí VKA je třeba upravit podle hodnoty CrCL následujícím způsobem:

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

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

Z VKA na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

### Kardioverze (SPAF)

Léčbu dabigatran-etexilátem není nutno přerušovat z důvodu kardioverze.

### Katetrizační ablace u fibrilace síní (SPAF)

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

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

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

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Pro úpravy dávky u této populace viz tabulka 2 výše.

#### *Pacienti s rizikem krvácení*

Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2) mají být pečlivě klinicky sledováni (zda se neobjevují známky krvácení nebo anémie). O úpravě dávky musí rozhodnout lékař po zhodnocení potenciálního přínosu a rizika u jednotlivých pacientů (viz tabulka 2 výše). Při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí dabigatranu mohou napomoci koagulační testy (viz bod 4.4). Pokud je zjištěna nadměrná expozice dabigatranu u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, doporučuje se podávání snížené dávky 220 mg užívané ve formě jedné tablety o síle 110 mg dvakrát denně. Pokud dojde ke klinicky významnému krvácení, je třeba léčbu přerušit.

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

Není nutná žádná úprava dávky u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCL} 50- \leq 80 \text{ ml/min}$ ). Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCL} 30-50 \text{ ml/min}$ ) je doporučená dávka dabigatran-etexilátu také 300 mg užívaná ve formě jedné tablety o síle 150 mg dvakrát denně.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení je však třeba zvážit snížení dávky dabigatran-etexilátu na 220 mg užívaných ve formě jedné tablety o síle 110 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pečlivý klinický dohled.

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

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

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

### *Tělesná hmotnost*

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

### *Pohlaví*

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

### *Pediatrická populace*

Použití dabigatran-etexilátu v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVFS není u pediatrické populace relevantní.

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


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

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

Doporučená dávka tobolek dabigatran-etexilátu vychází z věku a tělesné hmotnosti pacienta, jak je uvedeno v tabulce 4. V tabulce jsou uvedeny jednotlivé dávky, které se mají podávat dvakrát denně. Dávka se má v průběhu léčby upravovat podle věku a tělesné hmotnosti.

**Tabulka 4: Jedna dávka dabigatran-etexilátu v miligramech (mg) podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v rocích, která má být podávána dvakrát denně**

	Věk v rocích									
	8 až < 9	9 až < 10	10 až < 11	11 až < 12	12 až < 13	13 až < 14	14 až < 15	15 až < 16	16 až < 17	17 až < 18
> 81	<b>300 mg</b>									
71 až < 81	jako dvě tobolky 150 mg									
61 až < 71	<i>nebo</i> čtyři tobolky 75 mg									
51 až < 61	<b>260 mg</b> jako jedna tobolka 110 mg plus jedna tobolka 150 mg <i>nebo</i> jedna tobolka 110 mg plus dvě tobolky 75 mg									
41 až < 51	<b>220 mg</b> jako dvě tobolky 110 mg									
31 až < 41	<b>185 mg</b> jako jedna tobolka 75 mg plus jedna tobolka 110 mg									
26 až < 31	<b>150 mg</b> jako jedna tobolka 150 mg									
21 až < 26	<i>nebo</i> dvě tobolky 75 mg									
16 až < 21	Jedna tobolka <b>110 mg</b>									
13 až < 16										
11 až < 13	Jedna tobolka a 75 mg									

 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

#### Zhodnocení funkce ledvin před léčbou a během léčby

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

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

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

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

#### Doba použití

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

#### Vynechaná dávka

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

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

### Vysazení dabigatran-etexilátu

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

### Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu:

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

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

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

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

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

Z VKA na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

### Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pro perorální podání.

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Těžká porucha funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min) u dospělých pacientů
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pediatrických pacientů
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. Mohou to být současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie
- Souběžná léčba jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.), kromě zvláštních situací. Jedná se o převod na jinou antikoagulační léčbu (viz bod 4.2), když je UFH podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru nebo když je UFH podáván během katetrizační ablace u fibrilace síní (viz bod 4.5)
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití



- Souběžná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru (viz bod 4.5)
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

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

##### Riziko krvácení

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

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

V klinických hodnoceních byl dabigatran-etexilát spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních (GI) krvácení. Zvýšené riziko bylo pozorováno u starších osob ( $\geq 75$  let) u režimu s dávkou 150 mg dvakrát denně. Další rizikové faktory (viz také tabulka 5) zahrnují současné podávání inhibitorů agregace trombocytů, jako je klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA), nebo nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID), stejně jako přítomnost ezofagitidy, gastritidy nebo gastroezofageálního refluxu.

## Rizikové faktory

Tabulka 5 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

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

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

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

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

## Opatření a léčba při riziku krvácení

Pro léčbu krvácivých komplikací viz také bod 4.9.

## Hodnocení přínosu a rizika

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

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

### *Pečlivý klinický dohled*

V průběhu léčebné fáze je doporučeno pečlivé sledování známek krvácení nebo anémie, zejména pokud se rizikové faktory kombinují (viz tabulka 5 výše). Zvláštní pozornost je třeba věnovat situacím, kdy je dabigatran-etexilát podáván současně s verapamilem, amiodaronem, chinidinem nebo klarithromycinem (inhibitory P-gp), a zvláště při výskytu krvácení, zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.5).

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

### *Vysazení dabigatran-etexilátu*

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

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

### *Použití inhibitorů protonové pumpy*

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

### *Laboratorní koagulační parametry*

Ačkoli při podávání tohoto léčivého přípravku obecně není nutno rutinně monitorovat antikoagulační účinek, měření úrovně antikoagulace související s dabigatranem může být užitečné pro detekci nadměrně vysoké expozice dabigatranu v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů. Dilutovaný trombinový čas (dTT), ecarinový koagulační čas (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale výsledky je nutno interpretovat s opatrností v důsledku intertestové variability (viz bod 5.1).

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

Tabulka 6 uvádí prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough) u dospělých pacientů, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení. Příslušné prahové hodnoty u pediatrických pacientů nejsou známy (viz bod 5.1).

**Tabulka 6: Prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci u dospělých pacientů, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení**

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

### Použití fibrinolytik při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

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

### Chirurgické a jiné výkony

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

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

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

### Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony

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

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

### Subakutní operace/výkony

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

### Elektivní chirurgické výkony

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

Tabulka 7 shrnuje pravidla pro přerušování léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u dospělých pacientů.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Pooperační fáze

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

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

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

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

#### Chirurgický výkon při zlomenině kyčelního kloubu

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

#### Porucha funkce jater

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

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

#### Interakce s induktory P-gp

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

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

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

#### Infarkt myokardu (IM)

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

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

Ve studii RE-SONATE, která porovnávala dabigatran-etexilát s placebem, byla frekvence výskytu IM 0,1 % u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát, a 0,2 % u pacientů, kteří dostávali placebo.

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

Účinnost a bezpečnost nebyly stanoveny u pacientů s DVT/PE a aktivním maligním nádorovým onemocněním. U pediatrických pacientů s aktivním maligním nádorovým onemocněním jsou k dispozici pouze omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

#### Pediatrická populace

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

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

#### Interakce transportérů

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

Pokud není jinak specificky popsáno, je při současném podávání dabigatranu se silnými inhibitory P-gp nutné pacienta pečlivě klinicky sledovat (se zřetelem na známky krvácení nebo anémie). Při kombinaci s některými inhibitory P-gp může být nutné snížení dávky (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

**Tabulka 9: Interakce transportérů**

<i>Inhibitory P-gp</i>	
<i>Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3)</i>	
Ketokonazol	Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu 2,38násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu 2,35násobně, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny 2,53násobně, respektive 2,49násobně.
Dronedaron	Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu asi 2,4násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu asi 2,3násobně, a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně, respektive 1,9násobně, po jedné dávce 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporin	Z výsledků <i>in vitro</i> lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu.
Glekaprevir/pibrentasvir	Bylo zjištěno, že při souběžném podávání dabigatran-etexilátu s fixní kombinací dávek inhibitorů P-gp glekapreviru/pibrentasviru se zvýšila expozice dabigatranu a může se zvýšit riziko krvácení.
<i>Současné použití není doporučeno</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> bylo zjištěno, že takrolimus má podobnou míru inhibičního účinku na P-gp, jaká byla pozorována u itrakonazolu a cyklosporinu. Dabigatran-etexilát nebyl klinicky studován společně s takrolimem. Omezená klinická data s dalším substrátem P-gp (everolimus) však naznačují, že inhibice P-gp takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů P-gp.
<i>Opatrnost je nutná v případě současného použití (viz body 4.2 a 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Při současném podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s verapamilem podávaným perorálně byly hodnoty <math>C_{max}</math> 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).</p> <p>Největší zvýšení expozice dabigatranu bylo pozorováno s první dávkou verapamilu, lékové formy s okamžitým uvolňováním, podávaného jednu hodinu před podáním dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> přibližně 2,8násobně a hodnoty AUC asi 2,5násobně). Účinek se postupně snižoval po podání lékové formy s prodlouženým uvolňováním (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> zhruba 1,9násobně a hodnoty AUC přibližně 1,7násobně) nebo po podání opakovaných dávek verapamilu (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> asi 1,6násobně a hodnoty AUC asi 1,5násobně).</p> <p>Nebyla pozorována významná interakce, pokud byl verapamil podáván 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> asi 1,1násobně a hodnoty AUC asi 1,2násobně). Vysvětlením je úplná absorpce dabigatranu po 2 hodinách.</p>

Amiodaron	Při současném podání dabigatran-etexilátu s jednorázovou dávkou 600 mg amiodaronu podaného perorálně se rozsah a rychlost absorpce amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA podstatně nezměnily. Hodnota AUC dabigatranu se zvýšila asi 1,6násobně, hodnota jeho $C_{max}$ asi 1,5násobně. S ohledem na dlouhý poločas amiodaronu může potenciál pro interakci přetrvávat týdny po vysazení amiodaronu (viz body 4.2 a 4.4).
Chinidin	Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou druhou hodinu až do celkové dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně po tři za sebou následující dny, 3. den buď s chinidinem nebo bez něj. Při současném podávání s chinidinem se hodnota $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu zvýšila v průměru 1,53násobně a hodnota $C_{max,ss}$ dabigatranu průměrně 1,56násobně (viz body 4.2 a 4.4).
Klarithromycin	Pokud byl klarithromycin (500 mg dvakrát denně) podáván společně s dabigatran-etexilátem zdravým dobrovolníkům, bylo pozorováno zvýšení hodnoty AUC přibližně 1,19násobně a hodnoty $C_{max}$ asi 1,15násobně.
Tikagrelor	<p>Pokud byla jedna dávka 75 mg dabigatran-etexilátu podána současně s nasycovací dávkou 180 mg tikagreloru, došlo ke zvýšení hodnoty AUC dabigatranu 1,73násobně a hodnoty <math>C_{max}</math> 1,95násobně. Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně u <math>C_{max}</math> a 1,46násobně u AUC.</p> <p>Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu) zvýšilo hodnotu <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu 1,49násobně a hodnotu <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,65násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Pokud byla nasycovací dávka 180 mg tikagreloru podána 2 hodiny po podání dávky 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu), zvýšení hodnoty <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu bylo sníženo 1,27násobně a hodnoty <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,23násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Toto stupňované podávání se doporučuje pro zahájení podávání tikagreloru nasycovací dávkou.</p> <p>Současné podávání 90 mg tikagreloru dvakrát denně (udržovací dávka) se 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravené hodnoty <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu 1,26násobně a <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.</p>
Posakonazol	Posakonazol také inhibuje P-gp do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání dabigatran-etexilátu s posakonazolem je nutná opatrnost.
<i>Induktory P-gp</i>	
<i>Současnému použití je třeba se vyhnout</i>	
Např. rifampicin, třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepin nebo fenytoin	<p>Očekává se, že současné podávání bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu.</p> <p>Předcházející podávání rifampicinu jako zkušebního induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou koncentraci dabigatranu o 65,5 % a celkovou expozici dabigatranu o 67 %. Do 7. dne po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil, a v důsledku toho se expozice dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebyl pozorován žádný další nárůst biologické dostupnosti.</p>



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

### Antikoagulancia a antiagregační léčivé přípravky

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

Z údajů získaných ze studie fáze III RE-LY (viz bod 5.1) bylo pozorováno, že souběžná léčba dalšími perorálními nebo parenterálními antikoagulancii zvyšuje míru výskytu závažných krvácivých příhod jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu přibližně 2,5krát, zejména v souvislosti se situacemi, kdy se pacient převádí z jednoho antikoagulans na druhé (viz bod 4.3). Souběžná léčba antiagregancii, ASA nebo klopido-grelem dále přibližně zdvojnásobila míru výskytu závažných krvácivých příhod jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu (viz bod 4.4).

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

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

NSAID	Bylo prokázáno, že podávání NSAID ke krátkodobé analgezii není spojeno se zvýšeným rizikem krvácení při společném podávání s dabigatran-etexilátem. Při dlouhodobém podávání ve studii RE-LY NSAID zvýšily riziko krvácení přibližně o 50 % u dabigatran-etexilátu i warfarinu.
Klopidogrel	U zdravých mladých dobrovolníků mužského pohlaví nevedlo současné podávání dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k žádnému dalšímu prodloužení časů kapilárního krvácení v porovnání s monoterapií klopidogrelem. Vedle toho zůstaly hodnoty $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry účinku dabigatranu či inhibice agregace trombocytů jako ukazatel účinku klopidogrelu v podstatě beze změny při srovnání kombinované léčby s odpovídajícími monoterapiemi. Při nasycovací dávce 300 mg nebo 600 mg klopidogrelu se hodnoty $AUC_{,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily asi o 30-40 % (viz bod 4.4).
ASA	Současné podávání ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně může zvýšit riziko jakéhokoliv krvácení z 12 % na 18 %, respektive 24 %, při podávání 81 mg, respektive 325 mg ASA (viz bod 4.4).
Nízkomolekulární hepariny	Současné podávání nízkomolekulárních heparinů, jako je enoxaparin, s dabigatran-etexilátem nebylo specificky hodnoceno. Po převodu z 3 dny trvajících podávání enoxaparinu s.c. v dávce 40 mg jednou denně byla expozice dabigatranu 24 hodin po poslední dávce enoxaparinu lehce nižší než expozice po podávání dabigatran-etexilátu samotného (po jedné dávce 220 mg). Vyšší anti-FXa/FIIa aktivita byla pozorována po podání dabigatran-etexilátu s předlčením enoxaparinem v porovnání s léčbou dabigatran-etexilátem samotným. Má se za to, že jde o následek léčby enoxaparinem, a není to považováno za klinicky relevantní. Jiné testy koagulace ve vztahu k dabigatranu se předlčením enoxaparinem významně nezměnily.

Další interakce**Tabulka 11: Další interakce**

<i>Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovaly riziko krvácení ve všech léčebných skupinách studie RE-LY.
<i>Látky ovlivňující žaludeční pH</i>	
Pantoprazol	Při současném podávání přípravku Pradaxa s pantoprazolem bylo pozorováno přibližně 30% snížení hodnoty AUC dabigatranu. Spolu s přípravkem Pradaxa byly v klinických hodnoceních podávány vedle pantoprazolu i jiné inhibitory protonové pumpy (IPP) a nezdá se, že by současné podávání IPP snižovalo účinnost přípravku Pradaxa.
Ranitidin	Současné podávání dabigatran-etexilátu s ranitidinem nemělo žádný klinicky relevantní účinek na rozsah absorpce dabigatranu.

Interakce spojené s dabigatran-etexilátem a metabolickým profilem dabigatranu

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

## Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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

#### Ženy ve fertilním věku

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

#### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Pradaxa těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

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

#### Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku dabigatranu na kojence během kojení.

Kojení má být během léčby přípravkem Pradaxa přerušeno.

#### Fertilita

U člověka nejsou k dispozici žádné údaje.

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

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

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou je krvácení, které nastalo přibližně u 14 % pacientů léčených krátkodobě pro elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu, u 16,6 % pacientů s fibrilací síní léčených dlouhodobě k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a u 14,4 % dospělých

pacientů léčených pro DVT/PE. Dále se krvácení vyskytlo u 19,4 % pacientů v klinickém hodnocení prevence DVT/PE s názvem RE-MEDY (dospělí pacienti) a u 10,5 % pacientů v klinickém hodnocení prevence DVT/PE s názvem RE-SONATE (dospělí pacienti).

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

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

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 12 uvádí nežádoucí účinky hlášené ve studiích a zjištěné z údajů po uvedení přípravku na trh v indikacích primární prevence VTE po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, prevence tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní a léčby a prevence DVT/PE. Nežádoucí účinky jsou rozdělené podle názvů tříd orgánových systémů (TOS) a frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 12: Nežádoucí účinky**

Třídy orgánových systémů/ Preferovaný termín	Frekvence		
	Primární prevence VTE po operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu	Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní	Léčba a prevence DVT/PE
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anémie	Méně časté	Časté	Méně časté
Hemoglobin snížený	Časté	Méně časté	Není známo
Trombocytopenie	Vzácné	Méně časté	Vzácné
Hematokrit snížený	Méně časté	Vzácné	Není známo
Neutropenie	Není známo	Není známo	Není známo
Agranulocytóza	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy imunitního systému			
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Vyrážka	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Pruritus	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Angioedém	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Kopřivka	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Bronchospasmus	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému			
Intrakraniální krvácení	Vzácné	Méně časté	Vzácné
Cévní poruchy			
Hematom	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Krvácení	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Krvácení z rány	Méně časté	-	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Epistaxe	Méně časté	Časté	Časté
Hemoptýza	Vzácné	Méně časté	Méně časté

Gastrointestinální poruchy			
Gastrointestinální krvácení	Méně časté	Časté	Časté
Bolest břicha	Vzácné	Časté	Méně časté
Průjem	Méně časté	Časté	Méně časté
Dyspepsie	Vzácné	Časté	Časté
Nauzea	Méně časté	Časté	Méně časté
Rektální krvácení	Méně časté	Méně časté	Časté
Hemoroidální krvácení	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Gastroezofagitida	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Refluxní choroba jícnu	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Zvracení	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Dysfagie	Vzácné	Méně časté	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest			
Abnormální jaterní funkce/abnormální funkční jaterní testy	Časté	Méně časté	Méně časté
Alaninaminotransferáza zvýšená	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Aspartátaminotransferáza zvýšená	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Jaterní enzymy zvýšené	Méně časté	Vzácné	Méně časté
Hyperbilirubinemie	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
Krvácení kůže	Méně časté	Časté	Časté
Alopecie	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			
Hemartros	Méně časté	Vzácné	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest			
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Krvácení v místě injekce	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Krvácení v místě katétru	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Krvavý výtok	Vzácné	-	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Traumatické krvácení	Méně časté	Vzácné	Méně časté
Krvácení v místě incize	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Hematom po výkonu	Méně časté	-	-
Krvácení po výkonu	Méně časté	-	-
Pooperační anémie	Vzácné	-	-
Výtok po výkonu	Méně časté	-	-
Sekrece z rány	Méně časté	-	-
Chirurgické a léčebné postupy			
Drenáž rány	Vzácné	-	-
Drenáž po výkonu	Vzácné	-	-

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Krvácivé reakce

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

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

### *Primární prevence VTE při ortopedických operacích*

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

**Tabulka 13: Počet pacientů (%) s nežádoucím účinkem krvácení**

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

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

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

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

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

Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 110 mg dvakrát denně nebo 150 mg dvakrát denně měli výrazně nižší riziko život ohrožujícího krvácení a intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem [ $p < 0,05$ ]. Obě síly dabigatran-etexilátu měly také statisticky významně nižší frekvenci výskytu všech krvácení. Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 110 mg dvakrát denně měli výrazně nižší riziko závažného krvácení ve srovnání s warfarinem (poměr rizika 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně měli významně vyšší riziko závažného gastrointestinálního krvácení ve srovnání s warfarinem (poměr rizika 1,48 [ $p = 0,0005$ ]). Tento účinek byl pozorován zejména u pacientů ve věku  $\geq 75$  let.

Klinický přínos podávání dabigatranu ve srovnání s warfarinem, pokud jde o prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a snížení rizika intrakraniálního krvácení, je zachován napříč jednotlivými podskupinami, například v podskupině s poruchou funkce ledvin, věkových podskupinách či podskupinách se současným užíváním léčivých přípravků, jako jsou antiagregancia nebo inhibitory P-gp. Zatímco riziko závažného krvácení je při podávání antikoagulancií zvýšené u určitých podskupin pacientů, vyšší riziko krvácení u dabigatranu je dáno gastrointestinálním krvácením typicky pozorovaným během prvních 3-6 měsíců po zahájení léčby dabigatran-etexilátem.

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

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

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

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizika oproti warfarinu (95% interval spolehlivosti)
Pacienti zahrnutí do analýzy bezpečnosti	2 456	2 462	
Závažné krvácivé příhody	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniální krvácení	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Závažné GI krvácení	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Život ohrožující krvácení	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Závažné krvácivé příhody/klinicky významné krvácení	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Jakékoliv krvácení	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Jakékoliv GI krvácení	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

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

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

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

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizika oproti warfarinu (95% interval spolehlivosti)
Počet léčených pacientů	1 430	1 426	
Závažné krvácivé příhody	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniální krvácení	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nelze vypočítat*
Závažné GI krvácení	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Nelze vypočítat*
Život ohrožující krvácení	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Nelze vypočítat*
Závažné krvácivé příhody/klinicky významné krvácení	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Jakékoliv krvácení	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Jakékoliv GI krvácení	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

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

Tabulka 17 uvádí krvácivé příhody v pivotní studii RE-SONATE, hodnotící prevenci DVT a PE. Frekvence výskytu kombinace závažná krvácivá příhoda/klinicky významná krvácivá příhoda a frekvence výskytu jakéhokoli krvácení byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících placebo ve srovnání s pacienty, kteří užívali dabigatran-etexilát.



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

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

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

#### Agranulocytóza a neutropenie

Agranulocytóza a neutropenie byly po schválení dabigatran-etexilátu k použití hlášeny velmi vzácně. Protože jsou nežádoucí účinky ze sledování po uvedení přípravku na trh hlášeny z populace o neurčité velikosti, není možné stanovit spolehlivě jejich frekvenci. Četnost hlášení se odhaduje na 7 příhod na 1 milion paciento-roků u agranulocytózy a na 5 příhod na 1 milion paciento-roků u neutropenie.

#### Pediatrická populace

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

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

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

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 18 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné u pediatrických pacientů ve studiích při léčbě VTE a v prevenci recidivující VTE. Nežádoucí účinky jsou rozdělené podle názvů tříd orgánových systémů (TOS) a frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 18: Nežádoucí účinky**

	Frekvence
Třídy orgánových systémů/Preferovaný termín	léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Hemoglobin snížený	Méně časté
Trombocytopenie	Časté
Hematokrit snížený	Méně časté
Neutropenie	Méně časté
Agranulocytóza	Není známo
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Méně časté
Vyrážka	Časté
Pruritus	Méně časté
Anafylaktická reakce	Není známo
Angioedém	Není známo
Kopřivka	Časté
Bronchospasmus	Není známo
Poruchy nervového systému	
Intrakraniální krvácení	Méně časté
Cévní poruchy	
Hematom	Časté
Krvácení	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Gastrointestinální krvácení	Méně časté
Bolest břicha	Méně časté
Průjem	Časté
Dyspepsie	Časté
Nauzea	Časté
Rektální krvácení	Méně časté
Hemoroidální krvácení	Není známo
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Není známo
Gastroezofagitida	Méně časté
Refluxní choroba jícnu	Časté
Zvracení	Časté
Dysfagie	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	
Abnormální jaterní funkce/abnormální funkční jaterní testy	Není známo
Alaninaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Aspartátaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Jaterní enzymy zvýšené	Časté
Hyperbilirubinemie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Krvácení kůže	Méně časté
Alopecie	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Hemartros	Není známo

Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě injekce	Není známo
Krvácení v místě katétru	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Traumatické krvácení	Méně časté
Krvácení v místě incize	Není známo

### Krvácivé reakce

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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 umožní předpovědět dobu, kdy budou dosaženy určité hladiny dabigatranu (viz bod 5.1), také v případě, kdy byla zahájena dodatečná opatření, například dialýza.

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

### Léčba krvácivých komplikací

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

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

Je možné zvážit podání koncentrátů koagulačních faktorů (aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Existuje jistý experimentální důkaz, že tyto léčivé přípravky mohou zvrátit antikoagulační účinek dabigatranu, ale údaje o jejich použitelnosti v klinické praxi a také o možném riziku rebound tromboembolie jsou velmi omezené. Koagulační testy mohou být po podání navrhovaných koncentrátů koagulačních faktorů nespolehlivé. Opatrnosti je třeba při interpretaci

výsledků těchto vyšetření. Zvážit je třeba také podání koncentrátů trombocytů v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregační léčivé přípravky. Veškerá symptomatická léčba má být podána dle zvážení lékaře.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

Dabigatran-etexilát je proléčivo o malé molekule, které nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle vstřebává a je v plazmě a v játrech konvertován na dabigatran cestou 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 volný trombin, trombin navázaný na fibrin a trombinem navozenou agregaci trombocytů.

#### Farmakodynamické účinky

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

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

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

ECT umožňuje přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.

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

Obecně lze předpokládat, že tato měření antikoagulační aktivity mohou odrážet hodnotu hladiny dabigatranu a poskytovat vodítko pro hodnocení rizika krvácení, tj. překročení 90. percentilu minimální koncentrace (trough) dabigatranu nebo koagulačního testu, jako je aPTT, stanoveného v okamžiku minimální koncentrace (prahové hodnoty aPTT viz bod 4.4, tabulka 6), je považováno za situaci spojenou se zvýšeným rizikem krvácení.

#### Primární prevence VTE při ortopedických operacích

Geometrický průměr hodnot vrcholových plazmatických koncentrací dabigatranu v rovnovážném stavu (po 3. dnu), měřených přibližně 2 hodiny po podání dávky 220 mg dabigatran-etexilátu, byl 70,8 ng/ml, s rozpětím 35,2-162 ng/ml (v rozsahu 25.-75. percentilu). Geometrický průměr

minimálních koncentrací dabigatranu měřených na konci dávkovacího intervalu (tedy 24 hodin po podání dávky 220 mg dabigatranu) byl v průměru 22,0 ng/ml, s rozpětím 13,0-35,7 ng/ml (v rozsahu 25.-75. percentilu).

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

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

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

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

#### 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 rozsahu 25.-75. percentilu). Geometrický průměr minimálních koncentrací dabigatranu měřených v době ranního minima na konci dávkovacího intervalu (tedy 12 hodin po podání večerní dávky 150 mg dabigatranu) byl v průměru 91,0 ng/ml s rozpětím 61,0-143 ng/ml (v rozsahu 25.-75. percentilu).

U pacientů s 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 sekundy,
- aPTT poměr vyšší než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí (prodloužení aPTT na hodnotu kolem 80 sekund) v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po podání předchozí dávky) odpovídá 90. percentilu pozorování.

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

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

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu měřených v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po předchozí dávce) byl okolo 200 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 relevantní etnické rozdíly mezi bělošskými, afroamerickými, hispánskými, japonskými nebo čínskými pacienty.

### Klinická hodnocení prevence VTE po operacích s náhradou velkých kloubů

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

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

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

Výsledky obou studií ukázaly, že antitrombotický účinek dabigatran-etexilátu v dávce 220 mg a 150 mg byl statisticky non-inferiorní ve srovnání s účinkem enoxaparínu, pokud jde o celkový počet žilních tromboembolií a mortalitu z jakékoliv příčiny. Bodový odhad výskytu závažných žilních tromboembolií a mortality spojené s žilní tromboembolií byl u dávky 150 mg mírně horší než u enoxaparínu (tabulka 19). Lepší výsledky byly pozorovány u dávky 220 mg, u které byl bodový odhad výskytu závažných žilních tromboembolií mírně lepší než u enoxaparínu (tabulka 19).

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

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

Ve studované populaci pacientů RE-MODEL a RE-NOVATE (5 539 léčených pacientů) 51 % současně trpělo hypertenzí, 9 % mělo současně diabetes, 9 % mělo současně onemocnění koronárních tepen a 20 % mělo v anamnéze žilní nedostatečnost. Nebylo pozorováno, že by tato onemocnění ovlivňovala účinek dabigatranu na prevenci žilních tromboembolií nebo frekvenci krvácení.

Údaje týkající se cílového parametru závažných žilních tromboembolií a mortality spojené s žilními tromboemboliemi byly homogenní, pokud jde o primární cílový parametr účinnosti, a jsou uvedeny v tabulce 19.

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

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

**Tabulka 19: Analýza závažných VTE a mortality spojené s VTE během léčebného období ve studiích ortopedických operací RE-MODEL a RE-NOVATE**

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

**Tabulka 20: Analýza celkového počtu VTE a mortality z jakékoliv příčiny během léčebného období ve studiích ortopedických operací RE-MODEL a RE-NOVATE**

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

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

Klinické hodnocení	Dabigatran-etexilát 220 mg jednou denně	Dabigatran-etexilát 150 mg jednou denně	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (kyčel)			
Počet léčených pacientů (n)	1 146	1 163	1 154
Počet 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 (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy = Randomizované hodnocení dlouhodobé antikoagulační léčby), multicentrické, mezinárodní randomizované studie s paralelním uspořádáním skupin, ve které byly srovnávány dvě dávky dabigatran-etexilátu (110 mg a 150 mg dvakrát denně) podávané zaslepeným způsobem s otevřeným podáváním warfarinu u pacientů s fibrilací síní se středním až vysokým

rizikem cévní mozkové příhody a systémové embolie. Primárním cílem této studie bylo prokázat, zda je dabigatran-etexilát ve vztahu k warfarinu non-inferiorní ve snížení výskytu složeného cílového parametru, jímž byla cévní mozková příhoda a systémová embolie. Byla také analyzována statistická superiorita.

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

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

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

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

	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
CMP a/nebo systémová embolie			
Incidence (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-hodnota superiority	p = 0,2721	p = 0,0001	

% se vztahuje k roční frekvenci výskytu příhod



**Tabulka 23: Analýza prvního výskytu ischemických nebo krvácivých cévních mozkových příhod 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
<b>Cévní mozková příhoda</b>			
Incidence (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-hodnota	0,3553	0,0001	
<b>Systémová embolie</b>			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-hodnota	0,3099	0,1582	
<b>Ischemická CMP</b>			
Incidence (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-hodnota	0,3138	0,0351	
<b>Krvácivá CMP</b>			
Incidence (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-hodnota	0,0001	< 0,0001	

% se vztahuje k roční frekvenci výskytu příhod

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

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

% se vztahuje k roční frekvenci výskytu příhod

Tabulky 25-26 uvádějí výsledky primárního cílového parametru účinnosti a bezpečnosti v odpovídajících subpopulacích:

Pro primární cílový parametr cévní mozkové příhody a systémové embolie nebyly zjištěny žádné podskupiny (tj. věk, tělesná hmotnost, pohlaví, funkce ledvin, etnikum atd.) s odlišným poměrem rizika ve srovnání s warfarinem.

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

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

Pro závažné krvácení, primární cílový parametr bezpečnosti, existovala interakce léčebného účinku a věku. Relativní riziko krvácení se u dabigatranu ve srovnání s warfarinem zvyšovalo s věkem. Relativní riziko bylo nejvyšší u pacientů ve věku 75 let a starších. Souběžná léčba antiagregancii, ASA nebo klopidogrelem přibližně zdvojnásobuje míru výskytu závažných krvácivých příhod jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu. Neexistovala žádná významná interakce léčebných účinků u podskupin dle renálních funkcí a skóre CHADS<sub>2</sub>.

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

Cílový parametr	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně vs. warfarin	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně vs. warfarin
Věk (roky)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ a < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ a < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ a < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
Podávání ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Podávání klopidogrelu	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

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

Prodloužení studie RE-LY (RELY-ABLE) poskytlo dodatečné bezpečnostní informace pro skupinu pacientů, kteří pokračovali v užívání stejné dávky dabigatran-etexilátu, jakou měli v hodnocení RE-LY. Pacienti byli vhodní pro studii RELY-ABLE, pokud trvale neukončili hodnocenou léčbu v době své závěrečné návštěvy ve studii RE-LY. Zařazení pacienti pokračovali v užívání stále stejné dvojitě zaslepené dávky dabigatran-etexilátu náhodně přidělené ve studii RE-LY, a to po dobu následného sledování až 43 měsíců po ukončení studie RE-LY (celková průměrná doba následného sledování ve studiích RE-LY a RELY-ABLE byla 4,5 roku). Celkem bylo zařazeno 5 897 pacientů, což představuje 49 % pacientů původně náhodně přidělených k užívání dabigatran-etexilátu ve studii RE-LY a 86 % pacientů vhodných pro studii RELY-ABLE.

Během dalších 2,5 let léčby ve studii RELY-ABLE s maximální expozicí 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.

Frekvence výskytu sledovaných příhod zahrnujících závažné krvácení a další krvácivé příhody byla shodná s frekvencí výskytu pozorovanou ve studii RE-LY.

#### *Data z neinterventních studií*

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

Kromě toho v neinterventní studii [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] provedené ve Spojených státech u více než 134 000 starších pacientů s NVFS (kteří přispěli k době sledování při léčbě více než 37 500 paciento-roky) souvisel dabigatran-etexilát (84 % pacientů bylo léčeno dávkou 150 mg dvakrát denně, 16 % pacientů bylo léčeno dávkou 75 mg dvakrát denně) v porovnání s warfarinem se sníženým rizikem ischemické cévní mozkové příhody (poměr rizika 0,80; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,67-0,96), intrakraniálního krvácení (poměr rizika 0,34; CI 0,26-0,46) a mortality (poměr rizika 0,86; CI 0,77-0,96) a se zvýšeným rizikem gastrointestinálního krvácení

(poměr rizika 1,28; CI 1,14-1,44). U závažného krvácení nebyl zjištěn žádný rozdíl (poměr rizika 0,97; CI 0,88-1,07).

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

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

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

Incidence primárního cílového parametru byla 15,4 % (151 pacientů) ve skupině s duální léčbou 110 mg dabigatran-etexilátu ve srovnání s 26,9 % (264 pacientů) ve skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,52; 95% CI 0,42, 0,63;  $p < 0,0001$  pro non-inferioritu a  $p < 0,0001$  pro superioritu) a 20,2 % (154 pacientů) ve skupině s duální léčbou 150 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 25,7 % (196 pacientů) v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,72; 95% CI 0,58, 0,88;  $p < 0,0001$  pro non-inferioritu a  $p = 0,002$  pro superioritu). V rámci deskriptivní analýzy byl výskyt příhod závažného krvácení dle klasifikace TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) u obou skupin s duální léčbou dabigatran-etexilátem v porovnání se skupinou s léčbou trojkombinací s warfarinem nižší: 14 příhod (1,4 %) ve skupině s duální léčbou 110 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 37 příhodami (3,8 %) ve skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,37; 95% CI 0,20, 0,68;  $p = 0,002$ ) a 16 příhod (2,1 %) ve skupině s duální léčbou 150 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 30 příhodami (3,9 %) v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,51; 95% CI 0,28, 0,93;  $p = 0,03$ ). V obou skupinách s duální léčbou dabigatran-etexilátem byly hodnoty frekvence výskytu intrakraniálního krvácení nižší než v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem: 3 příhody (0,3 %) ve skupině s duální léčbou 110 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 10 příhodami (1,0 %) ve skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,30; 95% CI 0,08, 1,07;  $p = 0,06$ ) a 1 příhoda (0,1 %) ve skupině s duální léčbou 150 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 8 příhodami (1,0 %) v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,12; 95% CI 0,02, 0,98;  $p = 0,047$ ). Incidence kombinovaného cílového parametru účinnosti složeného z úmrtí, tromboembolických příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo systémová embolie) nebo neplánované revaskularizace byla v obou skupinách s duální léčbou dabigatran-etexilátem vzhledem ke skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem non-inferiorní (13,7 % vs. 13,4 % v uvedeném pořadí; poměr rizika 1,04; 95% CI: 0,84, 1,29;  $p = 0,0047$  pro non-inferioritu). U jednotlivých složek cílových parametrů účinnosti nebyly zjištěny statistické rozdíly mezi skupinami s duální léčbou dabigatran-etexilátem a skupinou s léčbou trojkombinací s warfarinem.

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

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

Účinnost a bezpečnost byly zkoumány ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených totožných studiích RE-COVER a RE-COVER II s paralelním uspořádáním skupin. Tyto studie srovnávaly dabigatran-etexilát (150 mg dvakrát denně) s warfarinem (cílové INR 2,0-3,0) u pacientů s akutní DVT a/nebo PE. Primárním cílem těchto studií bylo prokázat, že dabigatran-etexilát je ve vztahu k warfarinu non-inferiorní ve snížení výskytu primárního cílového parametru, který byl složený z rekurence symptomatické DVT a/nebo PE a s ní spojenými úmrtími během 6měsíčního léčebného období.

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

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 %.

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

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

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Počet léčených pacientů	2 553	2 554
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí z jakékoliv příčiny	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95% interval spolehlivosti	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatická DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95% interval spolehlivosti	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatická PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95% interval spolehlivosti	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Úmrtí ve spojitosti s VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95% interval spolehlivosti	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Úmrtí z jakékoliv příčiny	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95% interval spolehlivosti	1,49; 2,62	1,52; 2,66

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

Byly provedeny dvě randomizované, 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 perorálně podávaného dabigatran-etexilátu (150 mg dvakrát denně) oproti warfarinu (cílové INR 2,0-3,0) při dlouhodobé léčbě a prevenci rekurence symptomatické DVT a/nebo PE. Celkem bylo randomizováno 2 866 pacientů a 2 856 pacientů bylo léčeno. 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 je ve vztahu k warfarinu non-inferiorní (hranice pro non-inferioritu: 2,85 pro poměr rizika a 2,8 pro rozdíl rizika).

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

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Počet léčených pacientů	1 430	1 426
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,44 (0,78; 2,64)	
Hranice pro non-inferioritu	2,85	
Pacienti s příhodou za 18 měsíců	22	17
Kumulativní riziko za 18 měsíců (%)	1,7	1,4
Rozdíl rizika vs. warfarin (%)	0,4	
95% interval spolehlivosti		
Hranice pro non-inferioritu	2,8	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí z jakékoliv příčiny	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95% interval spolehlivosti	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatická DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95% interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatická PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95% interval spolehlivosti	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Úmrtí ve spojitosti s VTE	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Úmrtí z jakékoliv příčiny	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95% interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,80; 2,07

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

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

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

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

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Placebo
Počet léčených pacientů	681	662
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Poměr rizika vs. placebo (95% interval spolehlivosti)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-hodnota pro superioritu	< 0,0001	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí z jakékoliv příčiny	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95% interval spolehlivosti	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatická DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% interval spolehlivosti	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatická PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Úmrtí ve spojitosti s VTE	0 (0)	0 (0)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Nevysvětlená úmrtí	0 (0)	2 (0,3 %)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Úmrtí z jakékoliv příčiny	0 (0)	2 (0,3 %)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09

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

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



## Pediatriká populace

### Klinická hodnocení prevence VTE po operacích s náhradou velkých kloubů Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS s jedním nebo více rizikovými faktory

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatriké populace v indikaci primární prevence VTE u pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu a v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s NVFS (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

### Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrikých pacientů

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

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

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

Klasifikovaná závažná krvácení byla hlášena u 4 pacientů (2,3 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 2 pacientů (2,2 %) ve skupině se SOC. V době do první příhody závažného krvácení nebyl statisticky významný rozdíl. Třicet osm pacientů (21,6 %) v rameni s dabigatran-etexilátem a 22 pacientů (24,4 %) v rameni se SOC mělo nějaké klasifikované krvácivé příhody, většina z nich byla klasifikována jako méně závažné. Složený cílový parametr klasifikovaných závažných krvácivých příhod (MBE) nebo klinicky významných nezávažných (CRNM) krvácení (během léčby) byl hlášen u 6 pacientů (3,4 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 3 pacientů (3,3 %) ve skupině se SOC.

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je dabigatran-etexilát rychle a úplně konvertován na dabigatran, který je účinnou formou v plazmě. Hydrolytické štěpení proléčiva dabigatran-etexilátu na aktivní dabigatran, které je katalyzováno esterázou, představuje hlavní metabolickou reakci. Absolutní biologická dostupnost dabigatranu po perorálním podání přípravku Pradaxa byla přibližně 6,5 %.

Po perorálním podání přípravku Pradaxa zdravým dobrovolníkům je farmakokinetický profil dabigatranu v plazmě charakterizován rychlým nárůstem plazmatických koncentrací s dosažením  $C_{max}$  do 0,5 až 2,0 hodin po podání.

### Absorpce

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

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

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC byly úměrné dávce.

Biologická dostupnost po perorálním podání může být zvýšena o 75 % po podání jedné dávky a o 37 % v rovnovážném stavu ve srovnání s referenční tobolkou, pokud jsou pelety přijímány bez HPMC (hydroxypropylmethylcelulosa) obalu tobolky. Proto má být v klinické praxi vždy zachována celistvost HPMC tobolky, aby se zabránilo nežádoucímu zvýšení biologické dostupnosti dabigatran-etexilátu (viz bod 4.2).

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

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

### Eliminace

Plazmatické koncentrace dabigatranu vykázaly biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 11 hodin u zdravých jedinců vyššího věku. Po opakovaném podání dávek byl pozorován terminální poločas okolo 12-14 hodin. Poločas nebyl závislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, což ukazuje tabulka 30.

### Zvláštní populace

#### Insuficience ledvin

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

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

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

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

Kromě toho byla expozice dabigatranu (nejnižší a nejvyšší hodnota) hodnocena v prospektivní, otevřené, randomizované farmakokinetické studii u pacientů s NVFS s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako clearance kreatininu [CrCL] 15-30 ml/min), kteří dostávali dabigatran-etexilát v dávce 75 mg dvakrát denně.

Tento režim vedl ke geometrické průměrné minimální koncentraci 155 ng/ml (gCV 76,9 %), naměřené ihned před podáním další dávky, a geometrické průměrné maximální koncentraci 202 ng/ml (gCV 70,6 %), naměřené dvě hodiny po podání poslední dávky.

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

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

Medián CrCL ve studii RE-COVER byl 100,4 ml/min. 21,7 % pacientů mělo lehkou poruchu funkce ledvin (CrCL > 50-< 80 ml/min) a 4,5 % pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin (CrCL mezi 30 a 50 ml/min). Pacienti s lehkou, respektive středně těžkou poruchou funkce ledvin měli v rovnovážném stavu průměrně 1,8krát, respektive 3,6krát, vyšší plazmatickou koncentraci dabigatranu před podáním dávky v porovnání s pacienty s CrCL > 80 ml/min. Podobné hodnoty CrCL byly nalezeny ve studii RE-COVER II.

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

#### Starší pacienti

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

#### Porucha funkce jater

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

#### Tělesná hmotnost

Minimální koncentrace dabigatranu byly asi o 20 % nižší u dospělých pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg ve srovnání s pacienty o hmotnosti 50-100 kg. Většina jedinců (80,8 %) spadala do hmotnostní kategorie  $\geq 50$  kg až < 100 kg a v této skupině nebyly zjištěny zjevné rozdíly (viz body 4.2 a 4.4). Pro dospělé pacienty s hmotností < 50 kg jsou k dispozici omezené klinické údaje.

#### Pohlaví

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

#### Etnický původ

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

#### Pediatrická populace

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

#### Farmakokinetické interakce

Studie interakcí *in vitro* neprokázaly žádnou inhibici nebo indukci hlavních izoenzymů cytochromu P450. To bylo potvrzeno *in vivo* studiemi u zdravých dobrovolníků, u kterých nebyly zjištěny žádné interakce mezi touto léčbou a následujícími léčivými látkami: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (interakce s transportérem P-gp) a diklofenak (CYP2C9).

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

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

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

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

Ve studii juvenilní toxicity provedené na potkanech Han Wistar byla mortalita spojena s krvácivými příhodami při podobných expozičních, při jakých bylo krvácení pozorováno u dospělých zvířat. U dospělých i u dospívajících potkanů se předpokládá, že mortalita souvisí s nadměrnou farmakologickou aktivitou dabigatranu spolu s uplatněním mechanických sil při podávání a při manipulaci. Údaje ze studie juvenilní toxicity neukazují na zvýšenou citlivost na toxické působení, ani na jakoukoli toxicitu specifickou pro dospívající zvířata.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Kyselina vinná  
Arabská klovatina  
Hypromelosa  
Dimetikon 350  
Mastek  
Hyprolosa

#### Obal tobolky

Karagenan  
Chlorid draselný  
Oxid titaničitý  
Indigokarmín  
Hypromelosa

#### Černý potiskový inkoust

Šelak  
Černý oxid železitý  
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**

Perforované hliníkové jednodávkové blistry 10 x 1 tvrdá tobolka. Jedna krabička obsahuje 10, 30 nebo 60 tvrdých tobolek.

Vícenásobné balení obsahující 3 balení po 60 x 1 tvrdé tobolce (180 tvrdých tobolek). Každé jednotlivé balení ve vícenásobném balení obsahuje 6 perforovaných hliníkových jednodávkových blistrů 10 x 1 tvrdá tobolka.

Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 50 x 1 tvrdé tobolce (100 tvrdých tobolek). Každé jednotlivé balení ve vícenásobném balení obsahuje 5 perforovaných hliníkových jednodávkových blistrů 10 x 1 tvrdá tobolka.

Perforované hliníkové jednodávkové bílé blistry 10 x 1 tvrdá tobolka. Jedna krabička obsahuje 60 tvrdých tobolek.

Polypropylenová lahvička se šroubovacím uzávěrem obsahující 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

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

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

- Víčko se otevírá stlačením a otočením.
- Po vyjmutí tobolky je třeba ihned nasadit víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřít.

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

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

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

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

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: 8. ledna 2018

## **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 etexilatium 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 (přibližně 22 x 8 mm), 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  $\geq 75$  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.

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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

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

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



**Tabulka 1: Doporučení pro dávkování u SPAF, DVT a PE**

	<b>Doporučení pro dávkování</b>
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)	300 mg dabigatran-etexilátu užívaných ve formě jedné tobolky o síle 150 mg dvakrát denně
Léčba DVT a PE a prevence rekurence DVT a PE u dospělých (DVT/PE)	300 mg dabigatran-etexilátu užívaných ve formě jedné tobolky o síle 150 mg dvakrát denně po léčbě parenterálním antikoagulačním přípravkem, která trvala nejméně 5 dní
<b><u>Doporučeno snížení dávky</u></b>	
Pacienti ve věku $\geq 80$ let	Denní dávka dabigatran-etexilátu 220 mg ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně
Pacienti, kteří dostávají současně verapamil	
<b><u>Snížení dávky je třeba zvážit</u></b>	
Pacienti ve věku 75-80 let	Má být zvolena denní dávka dabigatran-etexilátu 300 mg nebo 220 mg na základě individuálního posouzení rizika tromboembolie a rizika krvácení
Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30-50 ml/min)	
Pacienti s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem	
Ostatní pacienti se zvýšeným rizikem krvácení	

U indikace DVT/PE je doporučení pro užívání dabigatran-etexilátu 220 mg ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně založeno na farmakokinetických a farmakodynamických analýzách a nebylo zkoumáno v tomto klinickém prostředí. Viz dále níže a body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2.

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

**Zhodnocení funkce ledvin před léčbou a během léčby dabigatran-etexilátem**

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

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

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

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

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

### Doba použití

Doba použití dabigatran-etexilátu v indikacích SPAF, DVT a PE je uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2: Doba použití u SPAF a DVT/PE**

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

### Vynechaná dávka

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

Pro náhradu vynechaných jednotlivých dávek se nemá dávka zdvojnásobovat.

### Vysazení dabigatran-etexilátu

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

### Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu:

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

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

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

Zahájení léčby pomocí VKA je třeba upravit podle hodnoty CrCL následujícím způsobem:

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

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

Z VKA na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

### Kardioverze (SPAF)

Léčbu dabigatran-etexilátem není nutno přerušovat z důvodu kardioverze.

### Katetrizační ablace u fibrilace síní (SPAF)

Katetrizační ablací lze provádět u pacientů léčených dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně. Léčba dabigatran-etexilátem se nemusí přerušovat (viz bod 5.1).

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

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

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Pro úpravy dávky u této populace viz tabulka 1 výše.

#### *Pacienti s rizikem krvácení*

Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2) mají být pečlivě klinicky sledováni (zda se neobjevují známky krvácení nebo anémie). O úpravě dávky musí rozhodnout lékař po zhodnocení potenciálního přínosu a rizika u jednotlivých pacientů (viz tabulka 1 výše). Při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí dabigatranu mohou napomoci koagulační testy (viz bod 4.4). Pokud je zjištěna nadměrná expozice dabigatranu u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, doporučuje se podávání snížené dávky 220 mg užívané ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně. Pokud dojde ke klinicky významnému krvácení, je třeba léčbu přerušit.

U jedinců s gastritidou, ezofagitidou nebo s gastroezofageálním refluxem lze zvážit snížení dávky z důvodu zvýšeného rizika závažného gastrointestinálního krvácení (viz tabulka 1 výše a bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

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

Není nutná žádná úprava dávky u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (CrCL 50- ≤ 80 ml/min). Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30-50 ml/min) je doporučená dávka dabigatran-etexilátu také 300 mg užívaná ve formě jedné tobolky o síle 150 mg dvakrát denně.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení je však třeba zvážit snížení dávky dabigatran-etexilátu na 220 mg užívaných ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pečlivý klinický dohled.

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

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

Je doporučeno snížit dávky u pacientů, kteří současně užívají verapamil (viz tabulka 1 výše a body 4.4 a 4.5). V tomto případě má být dabigatran-etexilát a verapamil užíván ve stejnou dobu.

### *Tělesná hmotnost*

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

### *Pohlaví*

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

### *Pediatrická populace*

Použití dabigatran-etexilátu v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVFS není u pediatrické populace relevantní.

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


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

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

Doporučená dávka tobolek dabigatran-etexilátu vychází z věku a tělesné hmotnosti pacienta, jak je uvedeno v tabulce 3. V tabulce jsou uvedeny jednotlivé dávky, které se mají podávat dvakrát denně. Dávka se má v průběhu léčby upravovat podle věku a tělesné hmotnosti.

**Tabulka 3: Jedna dávka dabigatran-etexilátu v miligramech (mg) podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v rocích, která má být podávána dvakrát denně**

	Věk v rocích									
	8 až < 9	9 až < 10	10 až < 11	11 až < 12	12 až < 13	13 až < 14	14 až < 15	15 až < 16	16 až < 17	17 až < 18
> 81	<b>300 mg</b>									
71 až < 81	jako dvě tobolky 150 mg									
61 až < 71	<i>nebo</i> čtyři tobolky 75 mg									
51 až < 61	<b>260 mg</b> jako jedna tobolka 110 mg plus jedna tobolka 150 mg <i>nebo</i> jedna tobolka 110 mg plus dvě tobolky 75 mg									
41 až < 51	<b>220 mg</b> jako dvě tobolky 110 mg									
31 až < 41	<b>185 mg</b> jako jedna tobolka 75 mg plus jedna tobolka 110 mg									
26 až < 31	<b>150 mg</b> jako jedna tobolka 150 mg									
21 až < 26	<i>nebo</i> dvě tobolky 75 mg									
16 až < 21	Jedna tobolka <b>110 mg</b>									
13 až < 16										
11 až < 13	Jedna tobolka a 75 mg									

 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

#### Zhodnocení funkce ledvin před léčbou a během léčby

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

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

Pacienti s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mají být léčeni dávkou stanovenou podle tabulky 3.

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

#### Doba použití

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

#### Vynechaná dávka

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

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

### Vysazení dabigatran-etexilátu

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

### Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu:

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

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

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

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

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

Z VKA na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

### Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pro perorální podání.

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

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

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Těžká porucha funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min) u dospělých pacientů
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pediatrických pacientů
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. Mohou to být současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie
- Souběžná léčba jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.), kromě zvláštních situací. Jedná se o převod na jinou antikoagulační léčbu (viz bod 4.2), když je UFH podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru nebo když je UFH podáván během katetrizační ablace u fibrilace síní (viz bod 4.5)
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití

- Souběžná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru (viz bod 4.5)
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Riziko krvácení

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

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

V klinických hodnoceních byl dabigatran-etexilát spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních (GI) krvácení. Zvýšené riziko bylo pozorováno u starších osob ( $\geq 75$  let) u režimu s dávkou 150 mg dvakrát denně. Další rizikové faktory (viz také tabulka 4) zahrnují současné podávání inhibitorů agregace trombocytů, jako je klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA), nebo nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID), stejně jako přítomnost ezofagitidy, gastritidy nebo gastroezofageálního refluxu.

## Rizikové faktory

Tabulka 4 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

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

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

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

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

## Opatření a léčba při riziku krvácení

Pro léčbu krvácivých komplikací viz také bod 4.9.

## Hodnocení přínosu a rizika

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

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



### *Pečlivý klinický dohled*

V průběhu léčebné fáze je doporučeno pečlivé sledování známek krvácení nebo anémie, zejména pokud se rizikové faktory kombinují (viz tabulka 4 výše). Zvláštní pozornost je třeba věnovat situacím, kdy je dabigatran-etexilát podáván současně s verapamilem, amiodaronem, chinidinem nebo klarithromycinem (inhibitory P-gp), a zvláště při výskytu krvácení, zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.5).

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

### *Vysazení dabigatran-etexilátu*

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

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

### *Použití inhibitorů protonové pumpy*

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

### *Laboratorní koagulační parametry*

Ačkoli při podávání tohoto léčivého přípravku obecně není nutno rutinně monitorovat antikoagulační účinek, měření úrovně antikoagulace související s dabigatranem může být užitečné pro detekci nadměrně vysoké expozice dabigatranu v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů. Dilutovaný trombinový čas (dTT), ecarinový koagulační čas (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale výsledky je nutno interpretovat s opatrností v důsledku intertestové variability (viz bod 5.1).

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

Tabulka 5 uvádí prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough) u dospělých pacientů, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení. Příslušné prahové hodnoty u pediatrických pacientů nejsou známy (viz bod 5.1).

**Tabulka 5      Prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci u dospělých pacientů, 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	nemá být prováděn

### Použití fibrinolytik při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

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

### Chirurgické a jiné výkony

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

Léčbu dabigatran-etexilátem není nutno přerušovat z důvodu kardioverze. Léčbu dabigatran-etexilátem (v dávce 150 mg dvakrát denně) není nutno přerušovat u pacientů podstupujících katetrizační ablaci u fibrilace síní (viz bod 4.2).

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

### Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony

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

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

### Subakutní operace/výkony

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

### Elektivní chirurgické výkony

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

Tabulka 6 shrnuje pravidla pro přerušeni léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u dospělých pacientů.

**Tabulka 6: Pravidla pro přerušeni léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u dospělých pacientů**

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

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

**Tabulka 7: Pravidla pro přerušeni léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u pediatrických pacientů**

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

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

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

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

#### Pooperační fáze

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

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

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

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

#### Porucha funkce jater

Z hlavních klinických hodnocení byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek ULN. Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání dabigatran-etexilátu u těchto pacientů nedoporučuje. Poruchy funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

## Interakce s induktory P-gp

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

## Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

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

## Infarkt myokardu (IM)

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

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

Ve studii RE-SONATE, která porovnávala dabigatran-etexilát s placebem, byla frekvence výskytu IM 0,1 % u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát, a 0,2 % u pacientů, kteří dostávali placebo.

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

Účinnost a bezpečnost nebyly stanoveny u pacientů s DVT/PE a aktivním maligním nádorovým onemocněním. U pediatrických pacientů s aktivním maligním nádorovým onemocněním jsou k dispozici pouze omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

## Pediatrická populace

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

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

### Interakce transportérů

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

Pokud není jinak specificky popsáno, je při současném podávání dabigatranu se silnými inhibitory P-gp nutné pacienta pečlivě klinicky sledovat (se zřetelem na známky krvácení nebo anémie). Při kombinaci s některými inhibitory P-gp může být nutné snížení dávky (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

**Tabulka 8: Interakce transportérů**

<i>Inhibitory P-gp</i>	
<i>Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3)</i>	
Ketokonazol	Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu 2,38násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu 2,35násobně, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny 2,53násobně, respektive 2,49násobně.
Dronedaron	Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu asi 2,4násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu asi 2,3násobně, a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně, respektive 1,9násobně, po jedné dávce 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporin	Z výsledků <i>in vitro</i> lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu.
Glekaprevir/pibrentasvir	Bylo zjištěno, že při souběžném podávání dabigatran-etexilátu s fixní kombinací dávek inhibitorů P-gp glekapreviru/pibrentasviru se zvýšila expozice dabigatranu a může se zvýšit riziko krvácení.
<i>Současné použití není doporučeno</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> bylo zjištěno, že takrolimus má podobnou míru inhibičního účinku na P-gp, jaká byla pozorována u itraconazolu a cyklosporinu. Dabigatran-etexilát nebyl klinicky studován společně s takrolimem. Omezená klinická data s dalším substrátem P-gp (everolimus) však naznačují, že inhibice P-gp takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů P-gp.
<i>Opatrnost je nutná v případě současného použití (viz body 4.2 a 4.4)</i>	
Verapamil	Při současném podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s verapamilem podávaným perorálně byly hodnoty $C_{max}$ a $AUC$ dabigatranu zvýšeny, ale velikost této změny se liší v závislosti na načasování podání a lékové formě verapamilu (viz body 4.2 a 4.4).  Největší zvýšení expozice dabigatranu bylo pozorováno s první dávkou verapamilu, lékové formy s okamžitým uvolňováním, podávaného jednu hodinu před podáním dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty $C_{max}$ přibližně 2,8násobné a hodnoty $AUC$ asi 2,5násobné). Účinek se postupně snižoval po podání lékové formy s prodlouženým uvolňováním (zvýšení hodnoty $C_{max}$ zhruba 1,9násobné a hodnoty $AUC$ přibližně 1,7násobné) nebo po podání opakovaných dávek verapamilu (zvýšení hodnoty $C_{max}$ asi 1,6násobné a hodnoty $AUC$ asi 1,5násobné).  Nebyla pozorována významná interakce, pokud byl verapamil podáván 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty $C_{max}$ asi 1,1násobné a hodnoty $AUC$ asi 1,2násobné). Vysvětlením je úplná absorpce dabigatranu po 2 hodinách.
Amiodaron	Při současném podání dabigatran-etexilátu s jednorázovou dávkou 600 mg amiodaronu podaného perorálně se rozsah a rychlost absorpce amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA podstatně nezměnily. Hodnota $AUC$ dabigatranu se zvýšila asi 1,6násobně, hodnota jeho $C_{max}$ asi 1,5násobně. S ohledem na dlouhý poločas amiodaronu může

	potenciál pro interakci přetrvávat týdny po vysazení amiodaronu (viz body 4.2 a 4.4).
Chinidin	Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou druhou hodinu až do celkové dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně po tři za sebou následující dny, 3. den buď s chinidinem nebo bez něj. Při současném podávání s chinidinem se hodnota $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu zvýšila v průměru 1,53násobně a hodnota $C_{max,ss}$ dabigatranu průměrně 1,56násobně (viz body 4.2 a 4.4).
Klarithromycin	Pokud byl klarithromycin (500 mg dvakrát denně) podáván společně s dabigatran-etexilátem zdravým dobrovolníkům, bylo pozorováno zvýšení hodnoty AUC přibližně 1,19násobně a hodnoty $C_{max}$ asi 1,15násobně.
Tikagrelor	<p>Pokud byla jedna dávka 75 mg dabigatran-etexilátu podána současně s nasycovací dávkou 180 mg tikagreloru, došlo ke zvýšení hodnoty AUC dabigatranu 1,73násobně a hodnoty <math>C_{max}</math> 1,95násobně. Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně u <math>C_{max}</math> a 1,46násobně u AUC.</p> <p>Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu) zvýšilo hodnotu <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu 1,49násobně a hodnotu <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,65násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Pokud byla nasycovací dávka 180 mg tikagreloru podána 2 hodiny po podání dávky 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu), zvýšení hodnoty <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu bylo sníženo 1,27násobně a hodnoty <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,23násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Toto stupňované podávání se doporučuje pro zahájení podávání tikagreloru nasycovací dávkou.</p> <p>Současné podávání 90 mg tikagreloru dvakrát denně (udržovací dávka) se 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravené hodnoty <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu 1,26násobně a <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.</p>
Posakonazol	Posakonazol také inhibuje P-gp do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání dabigatran-etexilátu s posakonazolem je nutná opatrnost.
<i>Induktory P-gp</i>	
Současnému použití je třeba se vyhnout	
Např. rifampicin, třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepin nebo fenytoin	<p>Očekává se, že současné podávání bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu.</p> <p>Předcházející podávání rifampicinu jako zkušebního induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou koncentraci dabigatranu o 65,5 % a celkovou expozici dabigatranu o 67 %. Do 7. dne po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil, a v důsledku toho se expozice dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebyl pozorován žádný další nárůst biologické dostupnosti.</p>

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

### Antikoagulancia a antiagregační léčivé přípravky

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

Z údajů získaných ze studie fáze III RE-LY (viz bod 5.1) bylo pozorováno, že souběžná léčba dalšími perorálními nebo parenterálními antikoagulancii zvyšuje míru výskytu závažných krvácivých příhod jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu přibližně 2,5krát, zejména v souvislosti se situacemi, kdy se pacient převádí z jednoho antikoagulans na druhé (viz bod 4.3). Souběžná léčba antiagregancii, ASA nebo klopidogrelem dále přibližně zdvojnásobila míru výskytu závažných krvácivých příhod jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu (viz bod 4.4).

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

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

NSAID	Bylo prokázáno, že podávání NSAID ke krátkodobé analgezii není spojeno se zvýšeným rizikem krvácení při společném podávání s dabigatran-etexilátem. Při dlouhodobém podávání ve studii RE-LY NSAID zvýšily riziko krvácení přibližně o 50 % u dabigatran-etexilátu i warfarinu.
Klopidogrel	U zdravých mladých dobrovolníků mužského pohlaví nevedlo současné podávání dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k žádnému dalšímu prodloužení časů kapilárního krvácení v porovnání s monoterapií klopidogrelem. Vedle toho zůstaly hodnoty $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry účinku dabigatranu či inhibice agregace trombocytů jako ukazatel účinku klopidogrelu v podstatě beze změny při srovnání kombinované léčby s odpovídajícími monoterapiemi. Při nasycovací dávce 300 mg nebo 600 mg klopidogrelu se hodnoty $AUC_{,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily asi o 30-40 % (viz bod 4.4).
ASA	Současné podávání ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně může zvýšit riziko jakéhokoliv krvácení z 12 % na 18 %, respektive 24 %, při podávání 81 mg, respektive 325 mg ASA (viz bod 4.4).
Nízkomolekulární hepariny	Současné podávání nízkomolekulárních heparinů, jako je enoxaparin, s dabigatran-etexilátem nebylo specificky hodnoceno. Po převodu z 3 dny trvajících podávání enoxaparinu s.c. v dávce 40 mg jednou denně byla expozice dabigatranu 24 hodin po poslední dávce enoxaparinu lehce nižší než expozice po podávání dabigatran-etexilátu samotného (po jedné dávce 220 mg). Vyšší anti-FXa/FIIa aktivita byla pozorována po podání dabigatran-etexilátu s předlčením enoxaparinem v porovnání s léčbou dabigatran-etexilátem samotným. Má se za to, že jde o následek léčby enoxaparinem, a není to považováno za klinicky relevantní. Jiné testy koagulace ve vztahu k dabigatranu se předlčením enoxaparinem významně nezměnily.

Další interakce**Tabulka 10: Další interakce**

<u>Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovaly riziko krvácení ve všech léčebných skupinách studie RE-LY.
<u>Látky ovlivňující žaludeční pH</u>	
Pantoprazol	Při současném podávání přípravku Pradaxa s pantoprazolem bylo pozorováno přibližně 30% snížení hodnoty AUC dabigatranu. Spolu s přípravkem Pradaxa byly v klinických hodnoceních podávány vedle pantoprazolu i jiné inhibitory protonové pumpy (IPP) a nezdá se, že by současné podávání IPP snižovalo účinnost přípravku Pradaxa.
Ranitidin	Současné podávání dabigatran-etexilátu s ranitidinem nemělo žádný klinicky relevantní účinek na rozsah absorpce dabigatranu.

Interakce spojené s dabigatran-etexilátem a metabolickým profilem dabigatranu

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



## Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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

#### Ženy ve fertilním věku

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

#### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Pradaxa těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

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

#### Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku dabigatranu na kojence během kojení.

Kojení má být během léčby přípravkem Pradaxa přerušeno.

#### Fertilita

U člověka nejsou k dispozici žádné údaje.

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

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

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

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

Nežádoucí účinky zaznamenalo celkově 22 % pacientů s fibrilací síní, kterým byl podáván přípravek Pradaxa k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie (dlouhodobá léčba trvající až 3 roky), 14 % pacientů léčených pro DVT/PE a 15 % pacientů, kterým byl podáván přípravek Pradaxa k prevenci DVT/PE.

Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou je krvácení, které nastalo přibližně u 16,6 % pacientů s fibrilací síní léčených dlouhodobě k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a u 14,4 % dospělých pacientů léčených pro DVT/PE. Dále se krvácení vyskytlo u 19,4 % pacientů

v klinickém hodnocení prevence DVT/PE s názvem RE-MEDY (dospělí pacienti) a u 10,5 % pacientů v klinickém hodnocení prevence DVT/PE s názvem RE-SONATE (dospělí pacienti).

Jelikož populace pacientů léčených ve výše uvedených třech indikacích nejsou srovnatelné a krvácivé příhody jsou rozloženy do několika tříd orgánových systémů (TOS), je souhrnný popis závažných krvácení a jakýchkoliv krvácení rozdělen podle indikace a uveden v tabulkách 12-15 níže.

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

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 11 uvádí nežádoucí účinky hlášené ve studiích a zjištěné z údajů po uvedení přípravku na trh v indikacích prevence tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní a léčby a prevence DVT/PE. Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle názvů tříd orgánových systémů (TOS) a frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 11: Nežádoucí účinky**

Třídy orgánových systémů/ Preferovaný termín	Frekvence	
	Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní	Léčba DVT/PE a prevence DVT/PE
Poruchy krve a lymfatického systému		
Anémie	Časté	Méně časté
Hemoglobin snížený	Méně časté	Není známo
Trombocytopenie	Méně časté	Vzácné
Hematokrit snížený	Vzácné	Není známo
Neutropenie	Není známo	Není známo
Agranulocytóza	Není známo	Není známo
Poruchy imunitního systému		
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Méně časté	Méně časté
Vyrážka	Méně časté	Méně časté
Pruritus	Méně časté	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné	Vzácné
Angioedém	Vzácné	Vzácné
Kopřivka	Vzácné	Vzácné
Bronchospasmus	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému		
Intrakraniální krvácení	Méně časté	Vzácné
Cévní poruchy		
Hematom	Méně časté	Méně časté
Krvácení	Méně časté	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Epistaxe	Časté	Časté
Hemoptýza	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy		
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
Hemoroidální krvácení	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Méně časté	Méně časté
Gastroezofagitida	Méně časté	Méně časté
Refluxní choroba jícnu	Méně časté	Méně časté
Zvracení	Méně časté	Méně časté
Dysfagie	Méně časté	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest		
Abnormální jaterní funkce/abnormální funkční jaterní testy	Méně časté	Méně časté
Alaninaminotransferáza zvýšená	Méně časté	Méně časté
Aspartátaminotransferáza zvýšená	Méně časté	Méně časté
Jaterní enzymy zvýšené	Vzácné	Méně časté
Hyperbilirubinemie	Vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Krvácení kůže	Časté	Časté
Alopecie	Není známo	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
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 injekce	Vzácné	Vzácné
Krvácení v místě katétru	Vzácné	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Traumatické krvácení	Vzácné	Méně časté
Krvácení v místě incize	Vzácné	Vzácné

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Krvácivé reakce

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

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

dabigatranu (viz bod 4.9).

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

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

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

Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 110 mg dvakrát denně nebo 150 mg dvakrát denně měli výrazně nižší riziko život ohrožujícího krvácení a intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem [ $p < 0,05$ ]. Obě síly dabigatran-etexilátu měly také statisticky významně nižší frekvenci výskytu všech krvácení. Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 110 mg dvakrát denně měli výrazně nižší riziko závažného krvácení ve srovnání s warfarinem (poměr rizika 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně měli významně vyšší riziko závažného gastrointestinálního krvácení ve srovnání s warfarinem (poměr rizika 1,48 [ $p = 0,0005$ ]). Tento účinek byl pozorován zejména u pacientů ve věku  $\geq 75$  let.

Klinický přínos podávání dabigatranu ve srovnání s warfarinem, pokud jde o prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a snížení rizika intrakraniálního krvácení, je zachován napříč jednotlivými podskupinami, například v podskupině s poruchou funkce ledvin, věkových podskupinách či podskupinách se současným užíváním léčivých přípravků, jako jsou antiagregancia nebo inhibitory P-gp. Zatímco riziko závažného krvácení je při podávání antikoagulancií zvýšené u určitých podskupin pacientů, vyšší riziko krvácení u dabigatranu je dáno gastrointestinálním krvácením typicky pozorovaným během prvních 3-6 měsíců po zahájení léčby dabigatran-etexilátem.

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

Tabulka 13 uvádí krvácivé příhody v souhrnu pivotních studií RE-COVER a RE-COVER II, které hodnotily léčbu DVT a PE. V souhrnu studií byly na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % primární cílové parametry bezpečnosti - závažné krvácení, závažné nebo klinicky významné krvácení a jakékoliv krvácení - významně nižší než u warfarinu.

**Tabulka 13: Krvácivé příhody ve studiích RE-COVER a RE-COVER II, které hodnotily léčbu DVT a PE**

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizika oproti warfarinu (95% interval spolehlivosti)
Pacienti zahrnutí do analýzy bezpečnosti	2 456	2 462	
Závažné krvácivé příhody	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniální krvácení	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Závažné GI krvácení	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Život ohrožující krvácení	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Závažné krvácivé příhody/klinicky významné krvácení	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Jakékoliv krvácení	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Jakékoliv GI krvácení	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

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

Tabulka 14 ukazuje krvácivé příhody v pivotní studii RE-MEDY hodnotící prevenci DVT a PE. Některé krvácivé příhody (závažné krvácivé příhody/klinicky významné krvácivé příhody; jakékoliv krvácení) byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících dabigatran-etexilát ve srovnání s pacienty, kteří užívali warfarin.

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

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizika oproti warfarinu (95% interval spolehlivosti)
Počet léčených pacientů	1 430	1 426	
Závažné krvácivé příhody	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniální krvácení	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nelze vypočítat*
Závažné GI krvácení	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Nelze vypočítat*
Život ohrožující krvácení	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Nelze vypočítat*
Závažné krvácivé příhody/klinicky významné krvácení	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Jakékoliv krvácení	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Jakékoliv GI krvácení	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

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

Tabulka 15 uvádí krvácivé příhody v pivotní studii RE-SONATE, hodnotící prevenci DVT a PE. Frekvence výskytu kombinace závažná krvácivá příhoda/klinicky významná krvácivá příhoda a frekvence výskytu jakéhokoli krvácení byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících placebo ve srovnání s pacienty, kteří užívali dabigatran-etexilát.

**Tabulka 15: Krvácivé příhody ve studii RE-SONATE, hodnotící prevenci DVT a PE**

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

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

#### Agranulocytóza a neutropenie

Agranulocytóza a neutropenie byly po schválení dabigatran-etexilátu k použití hlášeny velmi vzácně. Protože jsou nežádoucí účinky ze sledování po uvedení přípravku na trh hlášeny z populace o neurčité velikosti, není možné stanovit spolehlivě jejich frekvenci. Četnost hlášení se odhaduje na 7 příhod na 1 milion paciento-roků u agranulocytózy a na 5 příhod na 1 milion paciento-roků u neutropenie.

#### Pediatrická populace

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

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

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

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 16 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné u pediatrických pacientů ve studiích při léčbě VTE a v prevenci recidivující VTE. Nežádoucí účinky jsou rozdělené podle názvů tříd orgánových systémů (TOS) a frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 16: Nežádoucí účinky**

	Frekvence
Třídy orgánových systémů/Preferovaný termín	léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Hemoglobin snížený	Méně časté
Trombocytopenie	Časté
Hematokrit snížený	Méně časté
Neutropenie	Méně časté
Agranulocytóza	Není známo
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Méně časté
Vyrážka	Časté
Pruritus	Méně časté
Anafylaktická reakce	Není známo
Angioedém	Není známo
Kopřivka	Časté
Bronchospasmus	Není známo
Poruchy nervového systému	
Intrakraniální krvácení	Méně časté
Cévní poruchy	
Hematom	Časté
Krvácení	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Gastrointestinální krvácení	Méně časté
Bolest břicha	Méně časté
Průjem	Časté
Dyspepsie	Časté
Nauzea	Časté
Rektální krvácení	Méně časté
Hemoroidální krvácení	Není známo
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Není známo
Gastroezofagitida	Méně časté
Refluxní choroba jícnu	Časté
Zvracení	Časté
Dysfagie	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	
Abnormální jaterní funkce/abnormální funkční jaterní testy	Není známo
Alaninaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Aspartátaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Jaterní enzymy zvýšené	Časté
Hyperbilirubinemie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Krvácení kůže	Méně časté
Alopecie	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Hemartros	Není známo

Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě injekce	Není známo
Krvácení v místě katétru	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Traumatické krvácení	Méně časté
Krvácení v místě incize	Není známo

### Krvácivé reakce

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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 umožní předpovědět dobu, kdy budou dosaženy určité hladiny dabigatranu (viz bod 5.1), také v případě, kdy byla zahájena dodatečná opatření, například dialýza.

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

### Léčba krvácivých komplikací

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

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

Je možné zvážit podání koncentrátů koagulačních faktorů (aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Existuje jistý experimentální důkaz, že tyto léčivé přípravky mohou zvrátit antikoagulační účinek dabigatranu, ale údaje o jejich použitelnosti v klinické praxi a také o možném riziku rebound tromboembolie jsou velmi omezené. Koagulační testy mohou být po podání navrhovaných koncentrátů koagulačních faktorů nespolehlivé. Opatrnosti je třeba při interpretaci



výsledků těchto vyšetření. Zvážit je třeba také podání koncentrátů trombocytů v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregační léčivé přípravky. Veškerá symptomatická léčba má být podána dle zvážení lékaře.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

Dabigatran-etexilát je proléčivo o malé molekule, které nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle vstřebává a je v plazmě a v játrech konvertován na dabigatran cestou 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 volný trombin, trombin navázaný na fibrin a trombinem navozenou agregaci trombocytů.

#### Farmakodynamické účinky

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

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

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

ECT umožňuje přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.

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

Obecně lze předpokládat, že tato měření antikoagulační aktivity mohou odrážet hodnotu hladiny dabigatranu a poskytovat vodítko pro hodnocení rizika krvácení, tj. překročení 90. percentilu minimální koncentrace (trough) dabigatranu nebo koagulačního testu, jako je aPTT, stanoveného v okamžiku minimální koncentrace (prahové hodnoty aPTT viz bod 4.4, tabulka 5), je považováno za situaci spojenou se zvýšeným rizikem krvácení.

#### 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 rozsahu 25.-75. percentilu). Geometrický průměr minimálních koncentrací dabigatranu měřených v době ranního minima na konci dávkovacího intervalu (tedy 12 hodin po podání večerní dávky 150 mg dabigatranu) byl v průměru 91,0 ng/ml s rozpětím 61,0-143 ng/ml (v rozsahu 25.-75. percentilu).

U pacientů s 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 sekundy,
- aPTT poměr vyšší než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí (prodloužení aPTT na hodnotu kolem 80 sekund) v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po podání předchozí dávky) odpovídá 90. percentilu pozorování.

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

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

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu měřených v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po předchozí dávce) byl okolo 146 ng/ml,
- ECT v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po podání předchozí dávky) zvýšený přibližně 2,3krát 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 relevantní etnické rozdíly mezi bělošskými, afroamerickými, hispánskými, japonskými nebo čínskými pacienty.

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

Ve studii RE-LY bylo randomizováno celkem 18 113 pacientů s průměrným věkem 71,5 roku a s průměrným CHADS<sub>2</sub> skóre 2,1. Populaci pacientů tvořili ze 64 % muži, 70 % bylo bělochů a 16 %

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

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

Tabulky 17-19 uvádějí podrobné klíčové výsledky u celkové populace:

**Tabulka 17: Analýza prvního výskytu cévní mozkové příhody nebo systémové embolizace (primární cílový parametr) během sledovaného období studie RE-LY**

	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
CMP a/nebo systémová embolie			
Incidence (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-hodnota superiority	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% se vztahuje k roční frekvenci výskytu příhod

**Tabulka 18: 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
<b>Cévní mozková příhoda</b>			
Incidence (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-hodnota	0,3553	0,0001	
<b>Systémová embolie</b>			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-hodnota	0,3099	0,1582	
<b>Ischemická CMP</b>			
Incidence (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-hodnota	0,3138	0,0351	
<b>Krvácivá CMP</b>			
Incidence (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-hodnota	0,0001	< 0,0001	

% se vztahuje k roční frekvenci výskytu příhod

**Tabulka 19: Analýzy úmrtí z jakékoliv příčiny a kardiovaskulárního přežití během sledovaného období ve studii RE-LY**

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

% se vztahuje k roční frekvenci výskytu příhod

Tabulky 20-21 uvádějí výsledky primárního cílového parametru účinnosti a bezpečnosti v odpovídajících subpopulacích:

Pro primární cílový parametr cévní mozkové příhody a systémové embolie nebyly zjištěny žádné podskupiny (tj. věk, tělesná hmotnost, pohlaví, funkce ledvin, etnikum atd.) s odlišným poměrem rizika ve srovnání s warfarinem.

**Tabulka 20: Poměr rizik a 95% CI u cévní mozkové příhody/systémové embolie podle podskupin**

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

Pro závažné krvácení, primární cílový parametr bezpečnosti, existovala interakce léčebného účinku a věku. Relativní riziko krvácení se u dabigatranu ve srovnání s warfarinem zvyšovalo s věkem. Relativní riziko bylo nejvyšší u pacientů ve věku 75 let a starších. Souběžná léčba antiagregancii, ASA nebo klopidogrelem přibližně zdvojnásobuje míru výskytu závažných krvácivých příhod jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu. Neexistovala žádná významná interakce léčebných účinků u podskupin dle renálních funkcí a skóre CHADS<sub>2</sub>.

**Tabulka 21: Poměr rizika a 95% interval spolehlivosti pro závažné krvácení podle podskupin**

Cílový parametr	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně vs. warfarin	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně vs. warfarin
Věk (roky)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ a < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ a < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ a < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
Podávání ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Podávání klopidogrelu	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

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

Prodloužení studie RE-LY (RELY-ABLE) poskytlo dodatečné bezpečnostní informace pro skupinu pacientů, kteří pokračovali v užívání stejné dávky dabigatran-etexilátu, jakou měli v hodnocení RE-LY. Pacienti byli vhodní pro studii RELY-ABLE, pokud trvale neukončili hodnocenou léčbu v době své závěrečné návštěvy ve studii RE-LY. Zařazení pacienti pokračovali v užívání stále stejné dvojité zaslepené dávky dabigatran-etexilátu náhodně přidělené ve studii RE-LY, a to po dobu následného sledování až 43 měsíců po ukončení studie RE-LY (celková průměrná doba následného sledování ve studiích RE-LY a RELY-ABLE byla 4,5 roku). Celkem bylo zařazeno 5 897 pacientů, což představuje 49 % pacientů původně náhodně přidělených k užívání dabigatran-etexilátu ve studii RE-LY a 86 % pacientů vhodných pro studii RELY-ABLE.

Během dalších 2,5 let léčby ve studii RELY-ABLE s maximální expozicí 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.

Frekvence výskytu sledovaných příhod zahrnujících závažné krvácení a další krvácivé příhody byla shodná s frekvencí výskytu pozorovanou ve studii RE-LY.

#### *Data z neinterventních studií*

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

Kromě toho v neinterventní studii [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] provedené ve Spojených státech u více než 134 000 starších pacientů s NVFS (kteří přispěli k době sledování při léčbě více než 37 500 paciento-roky) souvisel dabigatran-etexilát (84 % pacientů bylo léčeno dávkou 150 mg dvakrát denně, 16 % pacientů bylo léčeno dávkou 75 mg dvakrát denně) v porovnání s warfarinem se sníženým rizikem ischemické cévní mozkové příhody (poměr rizika 0,80; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,67-0,96), intrakraniálního krvácení (poměr rizika 0,34; CI 0,26-0,46) a mortality (poměr rizika 0,86; CI 0,77-0,96) a se zvýšeným rizikem gastrointestinálního krvácení

(poměr rizika 1,28; CI 1,14-1,44). U závažného krvácení nebyl zjištěn žádný rozdíl (poměr rizika 0,97; CI 0,88-1,07).

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

#### *Pacienti podstupující katetrizační ablaci u fibrilace síní*

Byla provedena prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická explorativní studie se zaslepeným, centrálně posuzovaným hodnocením cílového parametru (RE-CIRCUIT) 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 podávání warfarinu. Všichni pacienti podstoupili před katetrizační ablací 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 rizika -5,3 %, 95% CI -8,4, -2,2;  $p = 0,0009$ ). Nedošlo k žádné cévní mozkové příhodě/systémové embolii/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 závažných krvácivých příhod v porovnání s warfarinem upraveným podle INR při ablaci.

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

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

Incidence primárního cílového parametru byla 15,4 % (151 pacientů) ve skupině s duální léčbou 110 mg dabigatran-etexilátu ve srovnání s 26,9 % (264 pacientů) ve skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,52; 95% CI 0,42, 0,63;  $p < 0,0001$  pro non-inferioritu a  $p < 0,0001$  pro superioritu) a 20,2 % (154 pacientů) ve skupině s duální léčbou 150 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 25,7 % (196 pacientů) v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,72; 95% CI 0,58, 0,88;  $p < 0,0001$  pro non-inferioritu a  $p = 0,002$  pro superioritu). V rámci deskriptivní analýzy byl výskyt příhod závažného krvácení dle klasifikace TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) u obou skupin s duální léčbou dabigatran-etexilátem v porovnání se skupinou s léčbou trojkombinací s warfarinem nižší: 14 příhod (1,4 %) ve skupině s duální léčbou 110 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 37 příhodami (3,8 %) ve skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,37; 95% CI 0,20, 0,68;  $p = 0,002$ ) a 16 příhod (2,1 %) ve skupině s duální léčbou 150 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 30 příhodami (3,9 %) v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,51; 95% CI 0,28, 0,93;  $p = 0,03$ ). V obou skupinách s duální léčbou dabigatran-etexilátem byly hodnoty frekvence výskytu intrakraniálního krvácení nižší než v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem: 3 příhody (0,3 %) ve skupině s duální léčbou 110 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 10 příhodami (1,0 %) ve skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,30; 95% CI 0,08, 1,07;  $p = 0,06$ ) a 1 příhoda (0,1 %) ve skupině s duální léčbou 150 mg dabigatran-etexilátu v porovnání

s 8 příhodami (1,0 %) v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,12; 95% CI 0,02, 0,98;  $p = 0,047$ ). Incidence kombinovaného cílového parametru účinnosti složeného z úmrtí, tromboembolických příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo systémová embolie) nebo neplánované revaskularizace byla v obou skupinách s duální léčbou dabigatran-etexilátem vzhledem ke skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem non-inferiorní (13,7 % vs. 13,4 % v uvedeném pořadí; poměr rizika 1,04; 95% CI: 0,84, 1,29;  $p = 0,0047$  pro non-inferioritu). U jednotlivých složek cílových parametrů účinnosti nebyly zjištěny statistické rozdíly mezi skupinami s duální léčbou dabigatran-etexilátem a skupinou s léčbou trojkombinací s warfarinem.

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

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

Účinnost a bezpečnost byly zkoumány ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených totožných studiích RE-COVER a RE-COVER II s paralelním uspořádáním skupin. Tyto studie srovnávaly dabigatran-etexilát (150 mg dvakrát denně) s warfarinem (cílové INR 2,0-3,0) u pacientů s akutní DVT a/nebo PE. Primárním cílem těchto studií bylo prokázat, že dabigatran-etexilát je ve vztahu k warfarinu non-inferiorní ve snížení výskytu primárního cílového parametru, který byl složený z rekurence symptomatické DVT a/nebo PE a s ní spojenými úmrtími během 6měsíčního léčebného období.

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

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 %.

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



**Tabulka 22: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) pro souhrn studií RE-COVER a RE-COVER II do konce období po léčbě**

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Počet léčených pacientů	2 553	2 554
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí z jakékoliv příčiny	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95% interval spolehlivosti	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatická DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95% interval spolehlivosti	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatická PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95% interval spolehlivosti	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Úmrtí ve spojitosti s VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95% interval spolehlivosti	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Úmrtí z jakékoliv příčiny	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95% interval spolehlivosti	1,49; 2,62	1,52; 2,66

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

Byly provedeny dvě randomizované, 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 perorálně podávaného dabigatran-etexilátu (150 mg dvakrát denně) oproti warfarinu (cílové INR 2,0-3,0) při dlouhodobé léčbě a prevenci rekurence symptomatické DVT a/nebo PE. Celkem bylo randomizováno 2 866 pacientů a 2 856 pacientů bylo léčeno. 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 je ve vztahu k warfarinu non-inferiorní (hranice pro non-inferioritu: 2,85 pro poměr rizika a 2,8 pro rozdíl rizika).

**Tabulka 23: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) pro studii RE-MEDY do konce období po léčbě**

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Počet léčených pacientů	1 430	1 426
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Poměr rizika vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	1,44 (0,78; 2,64)	
Hranice pro non-inferioritu	2,85	
Pacienti s příhodou za 18 měsíců	22	17
Kumulativní riziko za 18 měsíců (%)	1,7	1,4
Rozdíl rizika vs. warfarin (%)	0,4	
95% interval spolehlivosti		
Hranice pro non-inferioritu	2,8	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí z jakékoliv příčiny	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95% interval spolehlivosti	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatická DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95% interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatická PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95% interval spolehlivosti	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Úmrtí ve spojitosti s VTE	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Úmrtí z jakékoliv příčiny	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95% interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,80; 2,07

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

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

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

**Tabulka 24: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) pro studii RE-SONATE do konce období po léčbě**

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Placebo
Počet léčených pacientů	681	662
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Poměr rizika vs. placebo (95% interval spolehlivosti)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-hodnota superioritu	< 0,0001	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí z jakékoliv příčiny	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95% interval spolehlivosti	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatická DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% interval spolehlivosti	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatická PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Úmrtí ve spojitosti s VTE	0 (0)	0 (0)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Nevysvětlená úmrtí	0 (0)	2 (0,3 %)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Úmrtí z jakékoliv příčiny	0 (0)	2 (0,3 %)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09

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

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

## Pediatrická populace

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatrické populace v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s NVFS (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

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

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

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

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

Klasifikovaná závažná krvácení byla hlášena u 4 pacientů (2,3 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 2 pacientů (2,2 %) ve skupině se SOC. V době do první příhody závažného krvácení nebyl statisticky významný rozdíl. Třicet osm pacientů (21,6 %) v rameni s dabigatran-etexilátem a 22 pacientů (24,4 %) v rameni se SOC mělo nějaké klasifikované krvácivé příhody, většina z nich byla klasifikována jako méně závažné. Složený cílový parametr klasifikovaných závažných krvácivých příhod (MBE) nebo klinicky významných nezávažných (CRNM) krvácení (během léčby) byl hlášen u 6 pacientů (3,4 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 3 pacientů (3,3 %) ve skupině se SOC.

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

Celkem bylo do studie zařazeno 214 pacientů; mezi nimi 162 pacientů ve věkové skupině 1 (od 12 do < 18 let věku), 43 pacientů ve věkové skupině 2 (od 2 do < 12 let věku) a 9 pacientů ve věkové skupině 3 (od narození do < 2 let věku). Během léčebného období byla u 3 pacientů (1,4 %) v prvních 12 měsících po zahájení léčby potvrzena recidiva VTE. Potvrzené krvácivé příhody během léčebného

období byly v prvních 12 měsících hlášeny u 48 pacientů (22,5 %). Většina krvácivých příhod byla méně závažných. U 3 pacientů (1,4 %) se v prvních 12 měsících vyskytla závažná krvácivá příhoda potvrzená při posouzení. U 3 pacientů (1,4 %) bylo v prvních 12 měsících hlášeno CRNM krvácení potvrzené při posouzení. Během léčby nedošlo k žádnému úmrtí. Během léčebného období se u 3 pacientů (1,4 %) rozvinul v prvních 12 měsících posttrombotický syndrom (PTS) nebo došlo ke zhoršení PTS.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je dabigatran-etexilát rychle a úplně konvertován na dabigatran, který je účinnou formou v plazmě. Hydrolytické štěpení proléčiva dabigatran-etexilátu na aktivní dabigatran, které je katalyzováno esterázou, představuje hlavní metabolickou reakci. Absolutní biologická dostupnost dabigatranu po perorálním podání přípravku Pradaxa byla přibližně 6,5 %.

Po perorálním podání přípravku Pradaxa zdravým dobrovolníkům je farmakokinetický profil dabigatranu v plazmě charakterizován rychlým nárůstem plazmatických koncentrací s dosažením  $C_{max}$  do 0,5 až 2,0 hodin po podání.

### Absorpce

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

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

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC byly úměrné dávce.

Biologická dostupnost po perorálním podání může být zvýšena o 75 % po podání jedné dávky a o 37 % v rovnovážném stavu ve srovnání s referenční tobolkou, pokud jsou pelety přijímány bez HPMC (hydroxypropylmethylcelulosa) obalu tobolky. Proto má být v klinické praxi vždy zachována celistvost HPMC tobolky, aby se zabránilo nežádoucímu zvýšení biologické dostupnosti dabigatran-etexilátu (viz bod 4.2).

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

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

## Eliminace

Plazmatické koncentrace dabigatranu vykázaly biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 11 hodin u zdravých jedinců vyššího věku. Po opakovaném podání dávek byl pozorován terminální poločas okolo 12-14 hodin. Poločas nebyl závislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, což ukazuje tabulka 25.

## Zvláštní populace

### Insuficience ledvin

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

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

**Tabulka 25: Poločas celkového dabigatranu u zdravých jedinců a jedinců s poruchou funkce ledvin**

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

Kromě toho byla expozice dabigatranu (nejnižší a nejvyšší hodnota) hodnocena v prospektivní, otevřené, randomizované farmakokinetické studii u pacientů s NVFS s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako clearance kreatininu [CrCL] 15-30 ml/min), kteří dostávali dabigatran-etexilát v dávce 75 mg dvakrát denně.

Tento režim vedl ke geometrické průměrné minimální koncentraci 155 ng/ml (gCV 76,9 %), naměřené ihned před podáním další dávky, a geometrické průměrné maximální koncentraci 202 ng/ml (gCV 70,6 %), naměřené dvě hodiny po podání poslední dávky.

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

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

Medián CrCL ve studii RE-COVER byl 100,4 ml/min. 21,7 % pacientů mělo lehkou poruchu funkce ledvin (CrCL > 50-< 80 ml/min) a 4,5 % pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin (CrCL mezi 30 a 50 ml/min). Pacienti s lehkou, respektive středně těžkou poruchou funkce ledvin měli v rovnovážném stavu průměrně 1,8krát, respektive 3,6krát, vyšší plazmatickou koncentraci

dabigatranu před podáním dávky v porovnání s pacienty s CrCL > 80 ml/min. Podobné hodnoty CrCL byly nalezeny ve studii RE-COVER II.

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

#### Starší pacienti

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

#### Porucha funkce jater

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

#### Tělesná hmotnost

Minimální koncentrace dabigatranu byly asi o 20 % nižší u dospělých pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg ve srovnání s pacienty o hmotnosti 50-100 kg. Většina jedinců (80,8 %) spadala do hmotnostní kategorie  $\geq 50$  kg až < 100 kg a v této skupině nebyly zjištěny zjevné rozdíly (viz body 4.2 a 4.4). Pro dospělé pacienty s hmotností < 50 kg jsou k dispozici omezené klinické údaje.

#### Pohlaví

Pacientky s fibrilací síní měly v průměru o 30 % vyšší minimální koncentrace a koncentrace po podání dávky. Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

#### Etnický původ

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

#### Pediatrická populace

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

#### Farmakokinetické interakce

Studie interakcí *in vitro* neprokázaly žádnou inhibici nebo indukci hlavních izoenzymů cytochromu P450. To bylo potvrzeno *in vivo* studiemi u zdravých dobrovolníků, u kterých nebyly zjištěny žádné interakce mezi touto léčbou a následujícími léčivými látkami: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (interakce s transportérem P-gp) a diklofenak (CYP2C9).

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

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

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

Účinek na fertilitu samic byl pozorován ve formě poklesu počtu implantací a zvýšení předimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (5násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek). Při

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

Ve studii juvenilní toxicity provedené na potkanech Han Wistar byla mortalita spojena s krvácivými příhodami při podobných expozičních, při jakých bylo krvácení pozorováno u dospělých zvířat. U dospělých i u dospívajících potkanů se předpokládá, že mortalita souvisí s nadměrnou farmakologickou aktivitou dabigatranu spolu s uplatněním mechanických sil při podávání a při manipulaci. Údaje ze studie juvenilní toxicity neukazují na zvýšenou citlivost na toxické působení, ani na jakoukoliv toxicitu specifickou pro dospívající zvířata.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Kyselina vinná  
Arabská klovatina  
Hypromelosa  
Dimetikon 350  
Mastek  
Hyprolosa

#### Obal tobolky

Karagenan  
Chlorid draselný  
Oxid titaničitý  
Indigokarmín  
Hypromelosa

#### Černý potiskový inkoust

Šelak  
Černý oxid železitý  
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

Perforované hliníkové jednodávkové blistry 10 x 1 tvrdá tobolka. Jedna krabička obsahuje 10, 30 nebo 60 tvrdých tobolek.

Vícenásobné balení obsahující 3 balení po 60 x 1 tvrdé tobolce (180 tvrdých tobolek). Každé jednotlivé balení ve vícenásobném balení obsahuje 6 perforovaných hliníkových jednodávkových blisterů 10 x 1 tvrdá tobolka.

Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 50 x 1 tvrdé tobolce (100 tvrdých tobolek). Každé jednotlivé balení ve vícenásobném balení obsahuje 5 perforovaných hliníkových jednodávkových blisterů 10 x 1 tvrdá tobolka.

Perforované hliníkové jednodávkové bílé blistry 10 x 1 tvrdá tobolka. Jedna krabička obsahuje 60 tvrdých tobolek.

Polypropylenová lahvička se šroubovacím uzávěrem obsahující 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

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

- Víčko se otevírá stlačením a otočením.
- Po vyjmutí tobolky je třeba ihned nasadit víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřít.

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

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

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: 8. ledna 2018

## **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 LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 20 mg potahované granule  
Pradaxa 30 mg potahované granule  
Pradaxa 40 mg potahované granule  
Pradaxa 50 mg potahované granule  
Pradaxa 110 mg potahované granule  
Pradaxa 150 mg potahované granule

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 20 mg (ve formě dabigatrani etexilati mesilas).

Jeden sáček obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 30 mg (ve formě dabigatrani etexilati mesilas).

Jeden sáček obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 40 mg (ve formě dabigatrani etexilati mesilas).

Jeden sáček obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 50 mg (ve formě dabigatrani etexilati mesilas).

Jeden sáček obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 110 mg (ve formě dabigatrani etexilati mesilas).

Jeden sáček obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 150 mg (ve formě dabigatrani etexilati mesilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované granule.

Nažloutlé potahované granule.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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

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

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

Doporučená dávka potahovaných granulí dabigatran-etexilátu vychází z věku a tělesné hmotnosti pacienta, jak je uvedeno v tabulkách 1 a 2. V tabulkách jsou uvedeny jednotlivé dávky, které se mají podávat dvakrát denně. Dávka se má v průběhu léčby upravovat podle věku a tělesné hmotnosti.

**Tabulka 1: Jedna dávka dabigatran-etexilátu v miligramech (mg) pro pacienty mladší než 2,5 roku. Dávka u pacienta závisí na tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku v rocích a má být podávána dvakrát denně**

	Věk v měsících										Věk v rocích		
	0 až <1	1 až <3	3 až <4	4 až <5	5 až <6	6 až <8	8 až <9	9 až <10	10 až <11	11 až <12	1 až <1,5	1,5 až <2	2 až <2,5
21 až <26												140	180
16 až <21											110	110	140
13 až <16									80	100	100	110	140
11 až <13							70	70	80	80	80	100	100
9 až <11					50	60	60	60	60	70	70	80	80
7 až <9			40	50	50	50	50	60	60	60	60	60	70
5 až <7	20	20	40	40	40	40	50	50	50	50	50	50	
4 až <5		20	20	20	20	40	40	40					
3 až <4			20	20	20								
2,5 až <3				20									

Níže jsou uvedeny kombinace sáčků vhodné k získání jednotlivých dávek doporučených v dávkovací tabulce. Jsou možné i jiné kombinace.

20: Jeden sáček 20 mg

80: Dva sáčky 40 mg

40: Jeden sáček 40 mg

100: Dva sáčky 50 mg

50: Jeden sáček 50 mg


110: Jeden sáček 110 mg

60: Dva sáčky 30 mg

140: Jeden sáček 30 mg plus jeden sáček 110 mg

70: Jeden sáček 30 mg plus jeden sáček 40 mg

180: Jeden sáček 30 mg plus jeden sáček 150 mg

 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

**Tabulka 2: Jedna dávka dabigatran-etexilátu v miligramech (mg) pro pacienty ve věku od 2,5 roku do < 12 let. Dávka u pacienta závisí na tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku v rocích a má být podávána dvakrát denně**

	Věk v rocích						
	2,5 až < 4	4 až < 5	5 až < 6	6 až < 7	7 až < 9	9 až < 10	10 až < 12
> 81							330
71 až < 81					330	330	330
61 až < 71				330	330	330	330
51 až < 61			300	300	300	300	300
41 až < 51		260	260	260	260	260	260
31 až < 41	190	190	190	190	190	190	190
26 až < 31	180	180	180	180	180	180	180
21 až < 26	180	180	180	180	180	180	180
16 až < 21	140	140	140	140	140	140	140
13 až < 16	140	140	140	140	140	140	140
11 až < 13	110	110	110	110	110		
9 až < 11	80	80	80	80			
7 až < 9	70						

Níže jsou uvedeny kombinace sáčků vhodné k získání jednotlivých dávek doporučených v dávkovací tabulce. Jsou možné i jiné kombinace.

70: Jeden sáček 30 mg plus jeden sáček 40 mg      190: Jeden sáček 40 mg plus jeden sáček 150 mg

80: Dva sáčky 40 mg      260: Jeden sáček 110 mg plus jeden sáček 150 mg

110: Jeden sáček 110 mg      300: Dva sáčky 150 mg

140: Jeden sáček 30 mg plus jeden sáček 110 mg      330: Tři sáčky 110 mg

180: Jeden sáček 30 mg plus jeden sáček 150 mg

 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

#### Zhodnocení funkce ledvin před léčbou a během léčby

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

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

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

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

### Doba použití

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

### Vynechaná dávka

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

Nikdy se nesmí podat dvojnásobná dávka jako náhrada vynechaných jednotlivých dávek. Jestliže byla podána pouze část dávky, nesnažte se ve stejné době podat druhou dávku; další dávka má být podána, jak je naplánováno, přibližně za 12 hodin.

### Vysazení dabigatran-etexilátu

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

### Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu:

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

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

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

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

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

Z VKA na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

### Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pro perorální podání.

Potahované granule mají být před užitím smíchány s jídlem a podávány pouze s jablečnou šťávou nebo s měkkou stravou uvedenou v návodu k použití. Po smíchání s jídlem nebo s jablečnou šťávou má být léčivý přípravek podán do 30 minut po smíchání. Potahované granule nejsou kompatibilní s mlékem či s mléčnými výrobky.

Tento léčivý přípravek není určen k podání výživovými sondami.

Podrobné pokyny k použití tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v příbalové informaci v bodě „Návod k použití“.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pediatrických pacientů
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. Mohou to být současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie
- Souběžná léčba jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.), kromě zvláštních situací. Jedná se o převedení na jinou antikoagulační léčbu (viz bod 4.2), nebo když je UFH podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru (viz bod 4.5).
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru (viz bod 4.5)
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Riziko krvácení

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

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

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

## Rizikové faktory

Tabulka 3 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

**Tabulka 3: Rizikové faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení**

	Rizikový faktor
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<u>Hlavní:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• silné inhibitory P-gp (viz body 4.3 a 4.5)</li><li>• současné podávání slabých až středně silných inhibitorů P-gp (např. amiodaron, verapamil, chinidin a tikagrelor; viz bod 4.5)</li></ul>
Farmakodynamické interakce (viz bod 4.5)	<ul style="list-style-type: none"><li>• ASA a další inhibitory agregace trombocytů, jako je klopidogrel</li><li>• NSAID</li><li>• SSRI nebo SNRI</li><li>• jiné léčivé přípravky, jež mohou ovlivnit hemostázu</li></ul>
Onemocnění/výkony, u nichž je riziko krvácení zvýšené	<ul style="list-style-type: none"><li>• vrozené nebo získané poruchy koagulace</li><li>• trombocytopenie nebo poruchy funkce trombocytů</li><li>• nedávná biopsie, závažné zranění</li><li>• bakteriální endokarditida</li><li>• ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux</li></ul>

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

### Opatření a léčba při riziku krvácení

Pro léčbu krvácivých komplikací viz také bod 4.9.

### Hodnocení přínosu a rizika

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

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

### Pečlivý klinický dohled

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

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



## *Vysazení dabigatran-etexilátu*

Pacienti, u kterých dojde k akutnímu selhání ledvin, musí dabigatran-etexilát přestat užívat.

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

## *Laboratorní koagulační parametry*

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

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

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

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

## Použití fibrinolytik při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

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

## Chirurgické a jiné výkony

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

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

## Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně ukončit.

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

## Subakutní operace/výkony

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

## Elektivní chirurgické výkony

Pokud je to možné, je třeba podávání dabigatran-etexilátu přerušit nejméně 24 hodin před chirurgickým nebo invazivním výkonem. U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo při rozsáhlém

chirurgickém výkonu, který může vyžadovat kompletní hemostázu, je třeba zvážit vysazení dabigatran-etexilátu 2-4 dny před operací.

Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u pediatrických pacientů jsou shrnuta v tabulce 4.

**Tabulka 4: Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u pediatrických pacientů**

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

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

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

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

#### Pooperační fáze

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

Pacienti s rizikem krvácení nebo pacienti s rizikem nadměrné expozice (viz tabulka 3) mají být léčeni s opatrností (viz body 4.4 a 5.1).

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

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

#### Porucha funkce jater

Z hlavních klinických hodnocení byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek ULN. Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání dabigatran-etexilátu u těchto pacientů nedoporučuje. Poruchy funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

#### Interakce s induktory P-gp

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

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulantia (DOAC) zahrnující dabigatran-etexilát nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti

beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

#### Pacienti s aktivním maligním nádorovým onemocněním

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

#### Velmi specifická pediatrická populace

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

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

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

#### Interakce transportérů

Dabigatran-etexilát je substrátem efluxního transportéru P-gp. Očekává se, že současné podávání inhibitorů P-gp (viz tabulka 5) povede ke zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu.

Pokud není jinak specificky popsáno, je při současném podávání dabigatranu se silnými inhibitory P-gp nutné pacienta pečlivě klinicky sledovat (se zřetelem na známky krvácení nebo anémie). Viz také body 4.3, 4.4 a 5.1.

#### **Tabulka 5: Interakce transportérů**

<i>Inhibitory P-gp</i>	
<i>Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3)</i>	
Ketokonazol	Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu 2,38násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu 2,35násobně, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny 2,53násobně, respektive 2,49násobně.
Dronedaron	Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu asi 2,4násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu asi 2,3násobně, a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně, respektive 1,9násobně, po jedné dávce 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporin	Z výsledků <i>in vitro</i> lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu.
Glekaprevir/pibrentasvir	Bylo zjištěno, že při souběžném podávání dabigatran-etexilátu s fixní kombinací dávek inhibitorů P-gp glekapreviru/pibrentasviru se zvýšila expozice dabigatranu a může se zvýšit riziko krvácení.
<i>Současné použití není doporučeno</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> bylo zjištěno, že takrolimus má podobnou míru inhibičního účinku na P-gp, jaká byla pozorována u itrakonazolu a cyklosporinu. Dabigatran-etexilát nebyl klinicky studován společně s takrolimem. Omezená klinická data s dalším substrátem P-gp (everolimus) však

	naznačují, že inhibice P-gp takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů P-gp.
<i>Opatrnost je nutná v případě současného použití (viz bod 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Při současném podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s verapamilem podávaným perorálně byly hodnoty <math>C_{max}</math> a AUC dabigatranu zvýšeny, ale velikost této změny se liší v závislosti na načasování podání a lékové formě verapamilu (viz bod 4.4).</p> <p>Největší zvýšení expozice dabigatranu bylo pozorováno s první dávkou verapamilu, lékové formy s okamžitým uvolňováním, podávaného jednu hodinu před podáním dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> přibližně 2,8násobně a hodnoty AUC asi 2,5násobně). Účinek se postupně snižoval po podání lékové formy s prodlouženým uvolňováním (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> zhruba 1,9násobně a hodnoty AUC přibližně 1,7násobně) nebo po podání opakovaných dávek verapamilu (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> asi 1,6násobně a hodnoty AUC asi 1,5násobně).</p> <p>Nebyla pozorována významná interakce, pokud byl verapamil podáván 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> asi 1,1násobně a hodnoty AUC asi 1,2násobně). Vysvětlením je úplná absorpce dabigatranu po 2 hodinách.</p>
Amiodaron	<p>Při současném podání dabigatran-etexilátu s jednorázovou dávkou 600 mg amiodaronu podaného perorálně se rozsah a rychlost absorpce amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA podstatně nezměnily. Hodnota AUC dabigatranu se zvýšila asi 1,6násobně, hodnota jeho <math>C_{max}</math> asi 1,5násobně. S ohledem na dlouhý poločas amiodaronu může potenciál pro interakci přetrvávat týdny po vysazení amiodaronu (viz bod 4.4).</p>
Chinidin	<p>Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou druhou hodinu až do celkové dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně po tři za sebou následující dny, 3. den buď s chinidinem, nebo bez něj. Při současném podávání s chinidinem se hodnota <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu zvýšila v průměru 1,53násobně a hodnota <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu průměrně 1,56násobně (viz bod 4.4).</p>
Klarithromycin	<p>Pokud byl klarithromycin (500 mg dvakrát denně) podáván společně s dabigatran-etexilátem zdravým dobrovolníkům, bylo pozorováno zvýšení hodnoty AUC přibližně 1,19násobně a hodnoty <math>C_{max}</math> asi 1,15násobně.</p>
Tikagrelor	<p>Pokud byla jedna dávka 75 mg dabigatran-etexilátu podána současně s nasycovací dávkou 180 mg tikagreloru, došlo ke zvýšení hodnoty AUC dabigatranu 1,73násobně a hodnoty <math>C_{max}</math> 1,95násobně. Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně u <math>C_{max}</math> a 1,46násobně u AUC.</p> <p>Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v ustáleném stavu) zvýšilo hodnotu <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu 1,49násobně a hodnotu <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,65násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Pokud byla nasycovací dávka 180 mg tikagreloru podána 2 hodiny po podání dávky 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu), zvýšení hodnoty <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu bylo sníženo 1,27násobně a hodnoty <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,23násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Toto stupňované podávání se doporučuje pro zahájení podávání tikagreloru nasycovací dávkou.</p>

	Současné podávání 90 mg tikagreloru dvakrát denně (udržovací dávka) se 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravené hodnoty $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,26násobně a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.
Posakonazol	Posakonazol také inhibuje P-gp do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání dabigatran-etexilátu s posakonazolem je nutná opatrnost.
<i>Induktory P-gp</i>	
Současnému použití je třeba se vyhnout	
Např. rifampicin, třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepin nebo fenytoin	Očekává se, že současné podávání bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu.  Předcházející podávání rifampicinu jako zkušebního induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou koncentraci dabigatranu o 65,5 % a celkovou expozici dabigatranu o 67 %. Do 7. dne po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil, a v důsledku toho se expozice dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebyl pozorován žádný další nárůst biologické dostupnosti.
<i>Inhibitory proteázy, jako je ritonavir</i>	
Současné použití není doporučeno	
Např. ritonavir a jeho kombinace s jinými inhibitory proteázy	Mají vliv na P-gp (inhibiční nebo indukční). Nebyly hodnoceny, a proto se jejich současné podávání s dabigatran-etexilátem nedoporučuje.
<i>Substrát P-gp</i>	
Digoxin	Ve studii provedené u 24 zdravých jedinců byl dabigatran-etexilát podáván s digoxinem. Nebyly zjištěny žádné změny expozice digoxinu a žádné klinicky relevantní změny expozice dabigatranu.

#### Antikoagulancia a antiagregační léčivé přípravky

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

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

**Tabulka 6: Interakce s antikoagulancii a antiagregačními léčivými přípravky**

NSAID	Bylo prokázáno, že podávání NSAID ke krátkodobé analgezii není spojeno se zvýšeným rizikem krvácení při společném podávání s dabigatran-etexilátem. Při dlouhodobém podávání v klinickém hodnocení fáze III porovnávajícím dabigatran s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní (RE-LY) zvýšily NSAID riziko krvácení přibližně o 50 % u dabigatran-etexilátu i warfarinu.
Klopidogrel	U zdravých mladých dobrovolníků mužského pohlaví nevedlo současné podávání dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k žádnému dalšímu prodloužení časů kapilárního krvácení v porovnání s monoterapií klopidogrelem. Vedle toho zůstaly hodnoty $AUC_{t,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry účinku dabigatranu či inhibice agregace trombocytů jako ukazatel účinku klopidogrelu v podstatě beze změny při srovnání kombinované léčby s odpovídajícími monoterapiemi. Při nasycovací dávce 300 mg nebo 600 mg klopidogrelu se hodnoty $AUC_{,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily asi o 30-40 % (viz bod 4.4).
ASA	Současné podávání ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně může zvýšit riziko jakéhokoliv krvácení z 12 % na 18 %, respektive 24 %, při podávání 81 mg, respektive 325 mg ASA (viz bod 4.4).
Nízkomolekulární hepariny	Současné podávání nízkomolekulárních heparinů, jako je enoxaparin, s dabigatran-etexilátem nebylo specificky hodnoceno. Po převodu z 3 dny trvajících podávání enoxaparinu s.c. v dávce 40 mg jednou denně byla expozice dabigatranu 24 hodin po poslední dávce enoxaparinu lehce nižší než expozice po podávání dabigatran-etexilátu samotného (po jedné dávce 220 mg). Vyšší anti-FXa/FIIa aktivita byla pozorována po podání dabigatran-etexilátu s 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 relevantní. Jiné testy koagulace ve vztahu k dabigatranu se předlěčením enoxaparinem významně nezměnily.

Další interakce**Tabulka 7: Další interakce**

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

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

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

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

#### Ženy ve fertilním věku

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

#### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Pradaxa těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

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

#### Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku přípravku Pradaxa na kojence během kojení.

Kojení má být během léčby přípravkem Pradaxa přerušeno.

#### Fertilita

U člověka nejsou k dispozici žádné údaje.

Ve studiích na zvířatech byl pozorován účinek na samičí fertilitu ve formě snížení počtu implantací a zvýšení předimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (což představuje 5násobně vyšší plazmatickou expoziční hladinu ve srovnání s pacientkami). Žádné jiné účinky na samičí fertilitu nebyly pozorovány. Nedošlo k žádnému ovlivnění samčí fertility (viz bod 5.3).

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

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Dabigatran-etexilát byl posuzován v klinických hodnoceních celkem u přibližně 64 000 pacientů; z toho přibližně 35 000 pacientů bylo léčeno dabigatran-etexilátem. Bezpečnost dabigatran-etexilátu při léčbě VTE a v prevenci recidivujících VTE u pediatrických pacientů byla zkoumána ve dvou klinických hodnoceních fáze III (DIVERSITY a 1160.108). Celkem bylo dabigatran-etexilátem léčeno 328 pediatrických pacientů. Pacienti dostávali dabigatran-etexilát v lékové formě vhodné pro příslušnou věkovou kategorii a v dávkách upravených podle věku a tělesné hmotnosti.

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

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

## Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 8 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné u pediatrických pacientů ve studiích při léčbě VTE a v prevenci recidivující VTE. Nežádoucí účinky jsou rozdělené podle názvů tříd orgánových systémů (TOS) a frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 8: Nežádoucí účinky**

	Frekvence
Třídy orgánových systémů/Preferovaný termín	léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Hemoglobin snížený	Méně časté
Trombocytopenie	Časté
Hematokrit snížený	Méně časté
Neutropenie	Méně časté
Agranulocytóza	Není známo
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Méně časté
Vyrážka	Časté
Pruritus	Méně časté
Anafylaktická reakce	Není známo
Angioedém	Není známo
Kopřivka	Časté
Bronchospasmus	Není známo
Poruchy nervového systému	
Intrakraniální krvácení	Méně časté
Cévní poruchy	
Hematom	Časté
Krvácení	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Gastrointestinální krvácení	Méně časté
Bolest břicha	Méně časté
Průjem	Časté
Dyspepsie	Časté
Nauzea	Časté
Rektální krvácení	Méně časté
Hemoroidální krvácení	Není známo
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Není známo
Gastroezofagitida	Méně časté
Refluxní choroba jícnu	Časté
Zvracení	Časté
Dysfagie	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	
Abnormální jaterní funkce/abnormální funkční jaterní testy	Není známo
Alaninaminotransferáza zvýšená	Méně časté



Aspartátaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Jaterní enzymy zvýšené	Časté
Hyperbilirubinemie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Krvácení kůže	Méně časté
Alopecie	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Hemartros	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě injekce	Není známo
Krvácení v místě katétru	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Traumatické krvácení	Méně časté
Krvácení v místě incize	Není známo

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Krvácivé reakce

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

U dabigatran-etexilátu byly hlášeny známé krvácivé komplikace, jako je kompartmentový syndrom a akutní renální selhání v důsledku hypoperfuze a antikoagulancii indukovaná nefropatie u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Proto má být zvážena možnost krvácení při vyšetření stavu u jakéhokoli pacienta podstupujícího antikoagulaci.

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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 umožní předpovědět dobu, kdy budou dosaženy určité hladiny dabigatranu (viz bod 5.1), také v případě, kdy byla zahájena dodatečná opatření, například dialýza.

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

### Léčba krvácivých komplikací

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

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

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

ECT umožňuje přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.

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

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

Klasifikovaná závažná krvácení byla hlášena u 4 pacientů (2,3 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 2 pacientů (2,2 %) ve skupině se SOC. V době do první příhody závažného krvácení nebyl statisticky významný rozdíl. Třicet osm pacientů (21,6 %) v rameni s dabigatran-etexilátem a 22 pacientů (24,4 %) v rameni se SOC mělo nějaké klasifikované krvácivé příhody, většina z nich byla klasifikována jako méně závažné. Složený cílový parametr klasifikovaných závažných krvácivých příhod (MBE) nebo klinicky významných nezávažných (CRNM) krvácení (během léčby) byl hlášen u 6 pacientů (3,4 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 3 pacientů (3,3 %) ve skupině se SOC.

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

Pacienti ve studii dostávali dávky dabigatran-etexilátu upravené podle věku a tělesné hmotnosti v lékové formě vhodné pro příslušný věk (tobolky, potahované granule nebo perorální roztok) až do vymizení klinických rizikových faktorů, nebo maximálně po dobu 12 měsíců. Primární cílové parametry studie zahrnovaly recidivu VTE, závažné i méně závažné krvácivé příhody a mortalitu (celkovou a související s trombotickými nebo tromboembolickými příhodami) v 6 a ve 12 měsících. Výsledky příhod byly posuzovány nezávislou zaslepenou hodnotící komisí.

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Zkušenosti u dospělých

#### Absorpce

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

Po perorálním podání přípravku Pradaxa zdravým dobrovolníkům je farmakokinetický profil dabigatranu v plazmě charakterizován rychlým nárůstem plazmatických koncentrací s dosažením  $C_{max}$  do 0,5 až 2,0 hodin po podání.

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

Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost dabigatran-etexilátu, ale zpožďuje čas dosažení maximální plazmatické koncentrace o 2 hodiny. Potahované granule přípravku Pradaxa nejsou kompatibilní s mlékem či s mléčnými výrobky (viz bod 4.5).

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC byly úměrné dávce.

#### Distribuce

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

## Biotransformace

Po perorálním podání je dabigatran-etexilát rychle a úplně konvertován na dabigatran, který je účinnou formou v plazmě. Hydrolytické štěpení proléčiva dabigatran-etexilátu na aktivní dabigatran, které je katalyzováno esterázou, představuje hlavní metabolickou reakci.

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

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

## Eliminace

Plazmatické koncentrace dabigatranu vykázaly biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 11 hodin u zdravých jedinců vyššího věku. Po opakovaném podání dávek byl pozorován terminální poločas okolo 12-14 hodin. Poločas nebyl závislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, což ukazuje tabulka 9.

## Zvláštní populace

### Insuficience ledvin

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

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

**Tabulka 9: Poločas celkového dabigatranu u zdravých jedinců a jedinců s poruchou funkce ledvin (dospělých)**

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

Kromě toho byla expozice dabigatranu (nejnižší a nejvyšší hodnota) hodnocena v prospektivní, otevřené, randomizované farmakokinetické studii u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVFS) a s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako clearance kreatininu [CrCL] 15-30 ml/min), kteří dostávali dabigatran-etexilát v dávce 75 mg dvakrát denně.

Tento režim vedl ke geometrické průměrné minimální koncentraci 155 ng/ml (gCV 76,9 %), naměřené ihned před podáním další dávky, a geometrické průměrné maximální koncentraci 202 ng/ml (gCV 70,6 %), naměřené dvě hodiny po podání poslední dávky.

Clearance dabigatranu při hemodialýze byla hodnocena u 7 pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění (ESRD) bez fibrilace síní. Dialýza byla prováděna při rychlosti průtoku dialyzačního roztoku 700 ml/min po dobu čtyř hodin a při krevním průtoku buď 200 ml/min nebo 350-390 ml/min.

To vedlo k odstranění 50 % až 60 % koncentrace dabigatranu. Množství látky odstraněné dialýzou je úměrné rychlosti krevního průtoku až k hodnotě rychlosti krevního průtoku 300 ml/min. Antikoagulační aktivita dabigatranu klesla s klesajícími plazmatickými koncentracemi a FK/FD (farmakokineticko-farmakodynamický) vztah nebyl procedurou ovlivněn.

#### Porucha funkce jater

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

#### Pohlaví

Pacientky s fibrilací síní měly v průměru o 30 % vyšší minimální koncentrace a koncentrace po podání dávky. Není doporučena žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

#### Etnický původ

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

#### Farmakokinetické interakce

Studie interakcí *in vitro* neprokázaly žádnou inhibici nebo indukci hlavních izoenzymů cytochromu P450. To bylo potvrzeno *in vivo* studii u zdravých dobrovolníků, u kterých nebyly zjištěny žádné interakce mezi touto léčbou a následujícími léčivými látkami: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (interakce s transportérem P-gp) a diklofenak (CYP2C9).

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

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

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

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

Ve studii juvenilní toxicity provedené na potkanech Han Wistar byla mortalita spojena s krvácivými příhodami při podobných expozicích, při jakých bylo krvácení pozorováno u dospělých zvířat. U dospělých i u dospívajících potkanů se předpokládá, že mortalita souvisí s nadměrnou farmakologickou aktivitou dabigatranu spolu s uplatněním mechanických sil při podávání a při manipulaci. Údaje ze studie juvenilní toxicity neukazují na zvýšenou citlivost na toxické působení, ani na jakoukoli toxicitu specifickou pro dospívající zvířata.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kyselina vinná  
Arabská klovatina  
Hypromelosa  
Dimetikon 350  
Mastek  
Hyprolosa

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### Po prvním otevření hliníkového obalu

Jakmile je hliníkový obal obsahující sáčky s potahovanými granulemi a vysoušedlem otevřen, musí být léčivý přípravek spotřebován do 6 měsíců.

#### Po prvním otevření sáčku

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

#### Po přípravě

Po smíchání s měkkou stravou nebo s jablečnou šťávou má být léčivý přípravek podán do 30 minut.

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

Hliníkový obal obsahující sáčky s potahovanými granulemi má být otevřen až bezprostředně před použitím prvního sáčku, aby byl obsah chráněn před vlhkostí.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Hliníkový obal obsahující 60 stříbrně zbarvených sáčků z PET/Al/LDPE s potahovanými granulemi a vysoušedlem (označeným „DO NOT EAT“ s piktogramem a nápisem „SILICA GEL“).

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

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

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/025  
EU/1/08/442/026  
EU/1/08/442/027  
EU/1/08/442/028  
EU/1/08/442/029  
EU/1/08/442/030

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

Datum první registrace: 18. března 2008  
Datum posledního prodloužení registrace: 8. ledna 2018

## **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 LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok

Složky k rekonstrukci perorálního roztoku:  
Prášek pro perorální roztok je nažloutlý až bílý.  
Rozpouštědlo je čirý bezbarvý roztok.  
Prášek sukralosy je bělavý až bílý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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

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

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

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

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

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

 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

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

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

#### Zhodnocení funkce ledvin před léčbou a během léčby

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

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

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

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

#### Doba použití

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

### Vynechaná dávka

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

Nikdy se nesmí podat dvojnásobná dávka jako náhrada vynechaných jednotlivých dávek. Jestliže byla podána pouze část dávky, nesnažte se ve stejné době podat druhou dávku; další dávka má být podána, jak je naplánováno, přibližně za 12 hodin.

### Vysazení dabigatran-etexilátu

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

### Převod na jinou léčbu

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu:

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

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

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

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

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

Z VKA na léčbu dabigatran-etexilátem:

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

### Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pro perorální podání.

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

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

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

- Pokračuje se v léčbě práškem Pradaxa a rozpouštědlem pro perorální roztok, pokud je zajištěna každodenní příprava perorálního roztoku zdravotníkem nebo pečovatelem. Je nutné vždy pečlivě dodržovat pokyny k použití a zejména podmínky uchování připraveného perorálního roztoku.
- V léčbě se pokračuje potahovanými granulemi Pradaxa.
- V léčbě se pokračuje standardní péčí.

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

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

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

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pediatrických pacientů
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. Mohou to být současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie
- Souběžná léčba jinými antikoagulanty, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorálními antikoagulanty (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.), kromě zvláštních situací. Jedná se o převedení na jinou antikoagulační léčbu (viz bod 4.2), nebo když je UFH podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru (viz bod 4.5).
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru (viz bod 4.5)
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Riziko krvácení

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

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

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

## Rizikové faktory

Tabulka 2 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

**Tabulka 2: Rizikové faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení**

	Rizikový faktor
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<u>Hlavní:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• silné inhibitory P-gp (viz body 4.3 a 4.5)</li><li>• současné podávání slabých až středně silných inhibitorů P-gp (např. amiodaron, verapamil, chinidin a tikagrelor; viz bod 4.5)</li></ul>
Farmakodynamické interakce (viz bod 4.5)	<ul style="list-style-type: none"><li>• ASA a další inhibitory agregace trombocytů, jako je klopidogrel</li><li>• NSAID</li><li>• SSRI nebo SNRI</li><li>• jiné léčivé přípravky, jež mohou ovlivnit hemostázu</li></ul>
Onemocnění/výkony, u nichž je riziko krvácení zvýšené	<ul style="list-style-type: none"><li>• vrozené nebo získané poruchy koagulace</li><li>• trombocytopenie nebo poruchy funkce trombocytů</li><li>• nedávná biopsie, závažné zranění</li><li>• bakteriální endokarditida</li><li>• ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux</li></ul>

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

### Opatření a léčba při riziku krvácení

Pro léčbu krvácivých komplikací viz také bod 4.9.

### Hodnocení přínosu a rizika

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

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

### Pečlivý klinický dohled

V průběhu léčebné fáze je doporučeno pečlivé sledování známek krvácení nebo anémie, zejména pokud se rizikové faktory kombinují (viz tabulka 2 výše). Zvláštní pozornost je třeba věnovat situacím, kdy je dabigatran-etexilát podáván současně s verapamilem, amiodaronem, chinidinem nebo klarithromycinem (inhibitory P-gp), a zvláště při výskytu krvácení, zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.5).

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

## *Vysazení dabigatran-etexilátu*

Pacienti, u kterých dojde k akutnímu selhání ledvin, musí dabigatran-etexilát přestat užívat.

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

## *Laboratorní koagulační parametry*

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

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

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

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

## Použití fibrinolytik při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

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

## Chirurgické a jiné výkony

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

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

## Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně ukončit.

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

## Subakutní operace/výkony

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

## Elektivní chirurgické výkony

Pokud je to možné, je třeba podávání dabigatran-etexilátu přerušit nejméně 24 hodin před chirurgickým nebo invazivním výkonem. U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo při rozsáhlém

chirurgickém výkonu, který může vyžadovat kompletní hemostázu, je třeba zvážit vysazení dabigatran-etexilátu 2-4 dny před operací.

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

**Tabulka 3: Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u pediatrických pacientů**

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

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

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

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

#### Pooperační fáze

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

Pacienti s rizikem krvácení nebo pacienti s rizikem nadměrné expozice (viz tabulka 2) mají být léčeni s opatrností (viz body 4.4 a 5.1).

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

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

#### Porucha funkce jater

Z hlavních klinických hodnocení byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek ULN. Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání dabigatran-etexilátu u těchto pacientů nedoporučuje. Poruchy funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

#### Interakce s induktory P-gp

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

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulanty (DOAC) zahrnující dabigatran-etexilát nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti

beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

#### Pacienti s aktivním maligním nádorovým onemocněním

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

#### Velmi specifická pediatrická populace

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

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

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

#### Interakce transportérů

Dabigatran-etexilát je substrátem efluxního transportéru P-gp. Očekává se, že současné podávání inhibitorů P-gp (viz tabulka 4) povede ke zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu.

Pokud není jinak specificky popsáno, je při současném podávání dabigatranu se silnými inhibitory P-gp nutné pacienta pečlivě klinicky sledovat (se zřetelem na známky krvácení nebo anémie). Viz také body 4.3, 4.4 a 5.1.

#### **Tabulka 4: Interakce transportérů**

<i>Inhibitory P-gp</i>	
<i>Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3)</i>	
Ketokonazol	Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu 2,38násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu 2,35násobně, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny 2,53násobně, respektive 2,49násobně.
Dronedaron	Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu asi 2,4násobně a celkové hodnoty $C_{max}$ dabigatranu asi 2,3násobně, a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně, respektive 1,9násobně, po jedné dávce 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporin	Z výsledků <i>in vitro</i> lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu.
Glekaprevir/pibrentasvir	Bylo zjištěno, že při souběžném podávání dabigatran-etexilátu s fixní kombinací dávek inhibitorů P-gp glekapreviru/pibrentasviru se zvýšila expozice dabigatranu a může se zvýšit riziko krvácení.
<i>Současné použití není doporučeno</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> bylo zjištěno, že takrolimus má podobnou míru inhibičního účinku na P-gp, jaká byla pozorována u itrakonazolu a cyklosporinu. Dabigatran-etexilát nebyl klinicky studován společně s takrolimem. Omezená klinická data s dalším substrátem P-gp (everolimus) však



	naznačují, že inhibice P-gp takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů P-gp.
<i>Opatrnost je nutná v případě současného použití (viz bod 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Při současném podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s verapamilem podávaným perorálně byly hodnoty <math>C_{max}</math> a AUC dabigatranu zvýšeny, ale velikost této změny se liší v závislosti na načasování podání a lékové formě verapamilu (viz bod 4.4).</p> <p>Největší zvýšení expozice dabigatranu bylo pozorováno s první dávkou verapamilu, lékové formy s okamžitým uvolňováním, podávaného jednu hodinu před podáním dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> přibližně 2,8násobně a hodnoty AUC asi 2,5násobně). Účinek se postupně snižoval po podání lékové formy s prodlouženým uvolňováním (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> zhruba 1,9násobně a hodnoty AUC přibližně 1,7násobně) nebo po podání opakovaných dávek verapamilu (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> asi 1,6násobně a hodnoty AUC asi 1,5násobně).</p> <p>Nebyla pozorována významná interakce, pokud byl verapamil podáván 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu (zvýšení hodnoty <math>C_{max}</math> asi 1,1násobně a hodnoty AUC asi 1,2násobně). Vysvětlením je úplná absorpce dabigatranu po 2 hodinách.</p>
Amiodaron	<p>Při současném podání dabigatran-etexilátu s jednorázovou dávkou 600 mg amiodaronu podaného perorálně se rozsah a rychlost absorpce amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA podstatně nezměnily. Hodnota AUC dabigatranu se zvýšila asi 1,6násobně, hodnota jeho <math>C_{max}</math> asi 1,5násobně. S ohledem na dlouhý poločas amiodaronu může potenciál pro interakci přetrvávat týdny po vysazení amiodaronu (viz bod 4.4).</p>
Chinidin	<p>Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou druhou hodinu až do celkové dávky 1 000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně po tři za sebou následující dny, 3. den buď s chinidinem, nebo bez něj. Při současném podávání s chinidinem se hodnota <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu zvýšila v průměru 1,53násobně a hodnota <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu průměrně 1,56násobně (viz bod 4.4).</p>
Klarithromycin	<p>Pokud byl klarithromycin (500 mg dvakrát denně) podáván společně s dabigatran-etexilátem zdravým dobrovolníkům, bylo pozorováno zvýšení hodnoty AUC přibližně 1,19násobně a hodnoty <math>C_{max}</math> asi 1,15násobně.</p>
Tikagrelor	<p>Pokud byla jedna dávka 75 mg dabigatran-etexilátu podána současně s nasycovací dávkou 180 mg tikagreloru, došlo ke zvýšení hodnoty AUC dabigatranu 1,73násobně a hodnoty <math>C_{max}</math> 1,95násobně. Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně u <math>C_{max}</math> a 1,46násobně u AUC.</p> <p>Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu) zvýšilo hodnotu <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu 1,49násobně a hodnotu <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,65násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Pokud byla nasycovací dávka 180 mg tikagreloru podána 2 hodiny po podání dávky 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu), zvýšení hodnoty <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu bylo sníženo 1,27násobně a hodnoty <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu 1,23násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Toto stupňované podávání se doporučuje pro zahájení podávání tikagreloru nasycovací dávkou.</p>

	Současné podávání 90 mg tikagreloru dvakrát denně (udržovací dávka) se 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravené hodnoty $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,26násobně a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.
Posakonazol	Posakonazol také inhibuje P-gp do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání dabigatran-etexilátu s posakonazolem je nutná opatrnost.
<i>Induktory P-gp</i>	
<i>Současnému použití je třeba se vyhnout.</i>	
Např. rifampicin, třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepin nebo fenytoin	Očekává se, že současné podávání bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu.  Předcházející podávání rifampicinu jako zkušebního induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou koncentraci dabigatranu o 65,5 % a celkovou expozici dabigatranu o 67 %. Do 7. dne po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil, a v důsledku toho se expozice dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebyl pozorován žádný další nárůst biologické dostupnosti.
<i>Inhibitory proteázy, jako je ritonavir</i>	
<i>Současné použití není doporučeno</i>	
Např. ritonavir a jeho kombinace s jinými inhibitory proteázy	Mají vliv na P-gp (inhibiční nebo indukční). Nebyly hodnoceny, a proto se jejich současné podávání s dabigatran-etexilátem nedoporučuje.
<i>Substrát P-gp</i>	
Digoxin	Ve studii provedené u 24 zdravých jedinců byl dabigatran-etexilát podáván s digoxinem. Nebyly zjištěny žádné změny expozice digoxinu a žádné klinicky relevantní změny expozice dabigatranu.

#### Antikoagulancia a antiagregační léčivé přípravky

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

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

**Tabulka 5: Interakce s antikoagulancii a antiagregačními léčivými přípravky**

NSAID	Bylo prokázáno, že podávání NSAID ke krátkodobé analgezii není spojeno se zvýšeným rizikem krvácení při společném podávání s dabigatran-etexilátem. Při dlouhodobém podávání v klinickém hodnocení fáze III porovnávacím dabigatran s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní (RE-LY) zvýšily NSAID riziko krvácení přibližně o 50 % u dabigatran-etexilátu i warfarinu.
Klopidogrel	U zdravých mladých dobrovolníků mužského pohlaví nevedlo současné podávání dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k žádnému dalšímu prodloužení časů kapilárního krvácení v porovnání s monoterapií klopidogrelem. Vedle toho zůstaly hodnoty $AUC_{t,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry účinku dabigatranu či inhibice agregace trombocytů jako ukazatel účinku klopidogrelu v podstatě beze změny při srovnání kombinované léčby s odpovídajícími monoterapiemi. Při nasycovací dávce 300 mg nebo 600 mg klopidogrelu se hodnoty $AUC_{,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily asi o 30-40 % (viz bod 4.4).
ASA	Současné podávání ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně může zvýšit riziko jakéhokoliv krvácení z 12 % na 18 %, respektive 24 %, při podávání 81 mg, respektive 325 mg ASA (viz bod 4.4).
Nízkomolekulární hepariny	Současné podávání nízkomolekulárních heparinů, jako je enoxaparin, s dabigatran-etexilátem nebylo specificky hodnoceno. Po převodu z 3 dny trvajícího podávání enoxaparinu s.c. v dávce 40 mg jednou denně byla expozice dabigatranu 24 hodin po poslední dávce enoxaparinu lehce nižší než expozice po podávání dabigatran-etexilátu samotného (po jedné dávce 220 mg). Vyšší anti-FXa/FIIa aktivita byla pozorována po podání dabigatran-etexilátu s 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 relevantní. Jiné testy koagulace ve vztahu k dabigatranu se předlěčením enoxaparinem významně nezměnily.

Další interakce**Tabulka 6: Další interakce**

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

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

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

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

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

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

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Dabigatran-etexilát byl posuzován v klinických hodnoceních celkem u přibližně 64 000 pacientů; z toho přibližně 35 000 pacientů bylo léčeno dabigatran-etexilátem. Bezpečnost dabigatran-etexilátu při léčbě VTE a v prevenci recidivujících VTE u pediatrických pacientů byla zkoumána ve dvou klinických hodnoceních fáze III (DIVERSITY a 1160.108). Celkem bylo dabigatran-etexilátem léčeno 328 pediatrických pacientů. Pacienti dostávali dabigatran-etexilát v lékové formě vhodné pro příslušnou věkovou kategorii a v dávkách upravených podle věku a tělesné hmotnosti.

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

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

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

**Tabulka 7: Nežádoucí účinky**

	Frekvence
Třídy orgánových systémů/Preferovaný termín	léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Hemoglobin snížený	Méně časté
Trombocytopenie	Časté
Hematokrit snížený	Méně časté
Neutropenie	Méně časté
Agranulocytóza	Není známo
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Méně časté
Vyrážka	Časté
Pruritus	Méně časté
Anafylaktická reakce	Není známo
Angioedém	Není známo
Kopřivka	Časté
Bronchospasmus	Není známo
Poruchy nervového systému	
Intrakraniální krvácení	Méně časté
Cévní poruchy	
Hematom	Časté
Krvácení	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Gastrointestinální krvácení	Méně časté
Bolest břicha	Méně časté
Průjem	Časté
Dyspepsie	Časté
Nauzea	Časté
Rektální krvácení	Méně časté
Hemoroidální krvácení	Není známo
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Není známo
Gastroezofagitida	Méně časté
Refluxní choroba jícnu	Časté
Zvracení	Časté
Dysfagie	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	
Abnormální jaterní funkce/abnormální funkční jaterní testy	Není známo
Alaninaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Aspartátaminotransferáza zvýšená	Méně časté
Jaterní enzymy zvýšené	Časté
Hyperbilirubinemie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Krvácení kůže	Méně časté
Alopecie	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Hemartros	Není známo

Poruchy ledvin a močových cest	
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě injekce	Není známo
Krvácení v místě katétru	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Traumatické krvácení	Méně časté
Krvácení v místě incize	Není známo

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Krvácivé reakce

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

U dabigatran-etexilátu byly hlášeny známé krvácivé komplikace, jako je kompartmentový syndrom a akutní renální selhání v důsledku hypoperfuze a antikoagulancii indukovaná nefropatie u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory. Proto má být zvažena možnost krvácení při vyšetření stavu u jakéhokoli pacienta podstupujícího antikoagulaci.

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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 umožní předpovědět dobu, kdy budou dosaženy určité hladiny dabigatranu (viz bod 5.1), také v případě, kdy byla zahájena dodatečná opatření, například dialýza.

Nadměrná antikoagulace si může vyžádat přerušení léčby dabigatran-etexilátem. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza. Vzhledem k nízké vazbě na

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

### Léčba krvácivých komplikací

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

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

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

ECT umožňuje přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.

Test aPTT je široce dostupný a poskytuje přibližný údaj o intenzitě antikoagulace dosažené dabigatranem. Test aPTT má však omezenou senzitivitu a není vhodný pro přesnou kvantifikaci antikoagulačního účinku, zejména při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. I když je

nutné interpretovat vysoké hodnoty v testu aPTT s opatrností, svědčí vysoká hodnota aPTT o tom, že je pacient antikoagulován.

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

Klasifikovaná závažná krvácení byla hlášena u 4 pacientů (2,3 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 2 pacientů (2,2 %) ve skupině se SOC. V době do první příhody závažného krvácení nebyl statisticky významný rozdíl. Třicet osm pacientů (21,6 %) v rameni s dabigatran-etexilátem a 22 pacientů (24,4 %) v rameni se SOC mělo nějaké klasifikované krvácivé příhody, většina z nich byla klasifikována jako méně závažné. Složený cílový parametr klasifikovaných závažných krvácivých příhod (MBE) nebo klinicky významných nezávažných (CRNM) krvácení (během léčby) byl hlášen u 6 pacientů (3,4 %) ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 3 pacientů (3,3 %) ve skupině se SOC.

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

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



potvrzené při posouzení. Během léčby nedošlo k žádnému úmrtí. Během léčebného období se u 3 pacientů (1,4 %) rozvinul v prvních 12 měsících posttrombotický syndrom (PTS) nebo došlo ke zhoršení PTS.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Zkušenosti u dospělých

#### Absorpce

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

Po perorálním podání přípravku Pradaxa zdravým dobrovolníkům je farmakokinetický profil dabigatranu v plazmě charakterizován rychlým nárůstem plazmatických koncentrací s dosažením  $C_{max}$  do 0,5 až 2,0 hodin po podání.

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

Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost dabigatran-etexilátu, ale zpožďuje čas dosažení maximální plazmatické koncentrace o 2 hodiny. Perorální roztok Pradaxa se nesmí smíchat s mlékem, jinými nápoji či s jídlem (viz bod 4,5).

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC byly úměrné dávce.

#### Distribuce

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

#### Biotransformace

Po perorálním podání je dabigatran-etexilát rychle a úplně konvertován na dabigatran, který je účinnou formou v plazmě. Hydrolytické štěpení proléčiva dabigatran-etexilátu na aktivní dabigatran, které je katalyzováno esterázou, představuje hlavní metabolickou reakci.

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

Dabigatran podléhá konjugaci, přičemž vznikají farmakologicky aktivní acylglukuronidy. Existují čtyři polohové izomery, 1-O-, 2-O-, 3-O- a 4-O-acylglukuronid, a na každý z nich připadá méně než 10 % z celkového množství dabigatranu v plazmě. Stopy dalších metabolitů byly zjištěny jen vysoce

citlivými analytickými metodami. Dabigatran je vylučován zejména v nezměněné formě močí rychlostí přibližně 100 ml/min, což odpovídá rychlosti glomerulární filtrace.

### Eliminace

Plazmatické koncentrace dabigatranu vykázaly biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 11 hodin u zdravých jedinců vyššího věku. Po opakovaném podání dávek byl pozorován terminální poločas okolo 12-14 hodin. Poločas nebyl závislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, což ukazuje tabulka 8.

### Zvláštní populace

#### Insuficience ledvin

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

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

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

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

Kromě toho byla expozice dabigatranu (nejnižší a nejvyšší hodnota) hodnocena v prospektivní, otevřené, randomizované farmakokinetické studii u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVFS) a s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako clearance kreatininu [CrCL] 15-30 ml/min), kteří dostávali dabigatran-etexilát v dávce 75 mg dvakrát denně.

Tento režim vedl ke geometrické průměrné minimální koncentraci 155 ng/ml (gCV 76,9 %), naměřené ihned před podáním další dávky, a geometrické průměrné maximální koncentraci 202 ng/ml (gCV 70,6 %), naměřené dvě hodiny po podání poslední dávky.

Clearance dabigatranu při hemodialýze byla hodnocena u 7 pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění (ESRD) bez fibrilace síní. Dialýza byla prováděna při rychlosti průtoku dialyzačního roztoku 700 ml/min po dobu čtyř hodin a při krevním průtoku buď 200 ml/min nebo 350-390 ml/min. To vedlo k odstranění 50 % až 60 % koncentrace dabigatranu. Množství látky odstraněné dialýzou je úměrné rychlosti krevního průtoku až k hodnotě rychlosti krevního průtoku 300 ml/min.

Antikoagulační aktivita dabigatranu klesla s klesajícími plazmatickými koncentracemi a FK/FD (farmakokineticko-farmakodynamický) vztah nebyl procedurou ovlivněn.

### Porucha funkce jater

Nebyla zjištěna žádná změna v expozici dabigatranu u 12 dospělých jedinců se středně těžkou insuficiencí jater (Child-Pugh B) ve srovnání s 12 kontrolními jedinci (viz bod 4.4).

### Pohlaví

Pacientky s fibrilací síní měly v průměru o 30 % vyšší minimální koncentrace a koncentrace po podání dávky. Není doporučena žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

### Etnický původ

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní etnické rozdíly mezi bělošskými, afroamerickými, hispánskými, japonskými nebo čínskými pacienty, pokud jde o farmakokinetiku a farmakodynamiku dabigatranu.

### Farmakokinetické interakce

Studie interakcí *in vitro* neprokázaly žádnou inhibici nebo indukci hlavních izoenzymů cytochromu P450. To bylo potvrzeno *in vivo* studii u zdravých dobrovolníků, u kterých nebyly zjištěny žádné interakce mezi touto léčbou a následujícími léčivými látkami: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (interakce s transportérem P-gp) a diklofenak (CYP2C9).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky pozorované ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly způsobeny nadměrným farmakodynamickým účinkem dabigatranu.

Účinek na fertilitu samic byl pozorován ve formě poklesu počtu implantací a zvýšení předimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (5násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek). Při dávkách, které byly pro matky toxické (5násobek až 10násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení tělesné hmotnosti plodů a snížení jejich životaschopnosti spolu se zvýšením variací plodů. V prenatalní a postnatalní studii bylo pozorováno zvýšení mortality plodu při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické expoziční hladině 4násobně vyšší než hladina pozorovaná u pacientek).

Ve studii juvenilní toxicity provedené na potkanech Han Wistar byla mortalita spojena s krvácivými příhodami při podobných expozicích, při jakých bylo krvácení pozorováno u dospělých zvířat. U dospělých i u dospívajících potkanů se předpokládá, že mortalita souvisí s nadměrnou farmakologickou aktivitou dabigatranu spolu s uplatněním mechanických sil při podávání a při manipulaci. Údaje ze studie juvenilní toxicity neukazují na zvýšenou citlivost na toxické působení, ani na jakoukoli toxicitu specifickou pro dospívající zvířata.

V celoživotních studiích toxicity na potkanech a myších nebyl nalezen žádný důkaz pro onkogenní potenciál dabigatranu až do maximálních dávek 200 mg/kg. V dávkách překračujících maximální doporučenou dávku pro lidi u pacientů ve věku do 1 roku může být přítomen mesilát-ester, považovaný vzhledem k jeho struktuře za mutagenní, ve vyšších než přijatelných koncentracích.

Dabigatran, účinná složka dabigatran-etexilát-mesilátu, přetrvává v životním prostředí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Pradaxa prášek pro perorální roztok

Mannitol

Hyprolosa

#### Rozpouštědlo pro perorální roztok Pradaxa

Kyselina vinná

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Čištěná voda

## Prášek sukralosy

Sukralosa

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### Po prvním otevření hliníkového obalu

Jakmile je hliníkový obal obsahující sáčky s práškem pro perorální roztok a vysoušedlem otevřen, musí být léčivý přípravek spotřebován do 4 měsíců.

#### Po prvním otevření sáčku s práškem pro perorální roztok

Otevřený sáček nesmí být uchováván a musí být použit okamžitě po otevření.

#### Po rekonstituci

Po rekonstituci může být perorální roztok uchováván v lahvičce při teplotě do 25 °C po dobu až 2 hodin, nebo při teplotě 2 - 8 °C (v chladničce) po dobu až 18 hodin. Lahvičky musí být uchovávány ve svislé poloze.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Hliníkový obal obsahující sáčky s práškem pro perorální roztok má být otevřen až bezprostředně před použitím prvního sáčku, aby byl obsah chráněn před vlhkostí.

Po otevření hliníkového obalu mají být jednotlivé sáčky ponechány neotevřené až do doby těsně před použitím, aby byl obsah chráněn před vlhkostí.

Podmínky uchovávání po rekonstituci a prvním otevření léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok se dodává jako několik složek k rekonstituci v sadě, která obsahuje:

- 1 krabičku obsahující Pradaxa prášek pro perorální roztok.  
Jeden hliníkový obal obsahuje 30 sáčků z PET/Al/LDPE a také vysoušedlo (označené „DO NOT EAT“ s piktogramem a nápisem „SILICA GEL“). Jeden sáček obsahuje 180,4 mg prášku pro perorální roztok.
- 30 krabiček označených jako balení pro přípravu jednotlivé dávky.  
Jedno balení obsahuje jeden bílý sáček se 70 mg prášku sukralosy, jednu skleněnou lahvičku jantarové barvy se šroubovacím uzávěrem z PP/HDPE s 28 ml rozpouštědla pro přípravu perorálního roztoku, dvě dávkovací pipety (12 ml) a jeden adaptér na lahvičku.

Přibalené dávkovací pipety (CE 0124) a adaptér (CE) jsou zdravotnické prostředky. Jedna 12ml dávkovací pipeta s vytištěnou stupnicí od 0 do 12 ml se stupni po 0,25 ml.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Podrobné pokyny k přípravě perorálního roztoku a k podání dávkovací pipetou jsou uvedeny v příbalové informaci v „Návodu k použití“.

Po rekonstituci je perorální roztok čirý bezbarvý až čirý nažloutlý roztok.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/031

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. března 2008  
Datum posledního prodloužení registrace: 8. ledna 2018

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží tobolek přípravku Pradaxa:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binder Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paříž  
Francie

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží potahovaných granulí přípravku Pradaxa:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží přípravku Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok:

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstr. 1 und 2  
73614 Schorndorf  
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 (PSUR)**

Požadavky na předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne pro každou terapeutickou indikaci edukační balíček, 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 terapeutické indikace před uvedením na trh v daném členském státě.

Edukační balíček pro lékaře musí obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC)
- Doporučení pro předepisujícího lékaře
- Informační karty pro pacienty
- Povinné video pro školení o přípravku Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok
- Technická podpora po telefonu podle potřeby o přípravku Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok

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 ke zvýšenému riziku krvácení a/nebo zvýšené expozici dabigatranu
- Kontraindikace u pacientů s umělými srdečními chlopněmi, kteří vyžadují antikoagulační léčbu
- Dávkovací tabulky pro různé lékové formy (pouze pro pediatrické pacienty s VTE)
- Doporučení pro zhodnocení funkce ledvin
- Doporučení ke snížení dávky u rizikových populací (pouze u indikací pro dospělé)
- Postup zvládnání situací při předávkování
- Používání koagulačních testů a jejich interpretace
- Všichni pacienti/pečovatelé 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
- Doporučení, že všichni rodiče/pečovatelé o pediatrického pacienta, kterému je podáván přípravek Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok, mají být poučeni o tom, jak perorální roztok rekonstituovat a podávat



Držitel rozhodnutí o registraci poskytne informační kartu pro pacienta v každém balení léčivého přípravku; text této karty je uveden v příloze III.

Video v elektronickém formátu k rekonstituci a dávkování perorálního roztoku má obsahovat tyto hlavní body:

- rekonstituce perorálního roztoku
- podávání připraveného perorálního roztoku a správné používání pomůcek
- uchovávání a likvidace připraveného perorálního roztoku

**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 mesilátu).

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

10 x 1 tvrdá tobolka

30 x 1 tvrdá tobolka

60 x 1 tvrdá tobolka

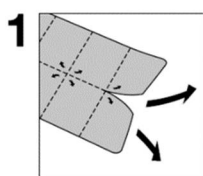
#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku spolkněte vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.

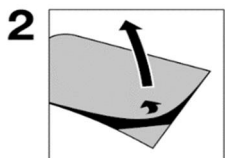
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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**

EXP

**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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/001 10 x 1 tvrdá tobolka  
EU/1/08/442/002 30 x 1 tvrdá tobolka  
EU/1/08/442/003 60 x 1 tvrdá tobolka  
EU/1/08/442/017 60 x 1 tvrdá tobolka

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 75 mg tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**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**

Lot

**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**

Lot

**5. JINÉ**

☞ Sloupněte



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**KRABIČKA A ŠTÍTEK LAHVIČKY 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 mesilátu).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka  
60 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tobolku spolkněte 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**

EXP  
Po otevření je nutno lék spotřebovat do 4 měsíců.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou. 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 75 mg tobolky (vztahuje se pouze na krabičku, ne na štítek lahvičky)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (vztahuje se pouze na krabičku, ne na štítek lahvičky)

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

(vztahuje se pouze na krabičku, ne na štítek lahvičky)

PC  
SN  
NN

## 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 mesilátu).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

10 x 1 tvrdá tobolka

30 x 1 tvrdá tobolka

60 x 1 tvrdá tobolka

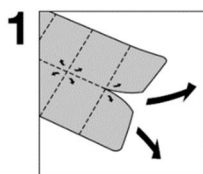
### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku spolkněte vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.

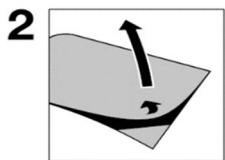
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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**

EXP

**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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/005 10 x 1 tvrdá tobolka  
EU/1/08/442/006 30 x 1 tvrdá tobolka  
EU/1/08/442/007 60 x 1 tvrdá tobolka  
EU/1/08/442/018 60 x 1 tvrdá tobolka

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 110 mg tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## 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 mesilátu).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

60 x 1 tvrdá tobolka. Součást vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

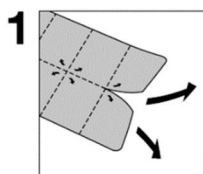
### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku spolkněte vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.

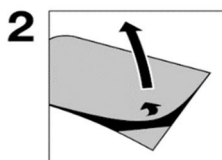
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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**

EXP

**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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/014

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 110 mg tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ ŠTÍTEK NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 180 TVRDÝCH TOBOLEK (3 KRABIČKY PO 60 TVRDÝCH TOBOLKÁCH) BALENÉM 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 mesilátu).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

Vícenásobné balení: 180 (3 balení po 60 x 1) tvrdých tobolek.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku spolkněte 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

EXP

### 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/014

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 110 mg tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## 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 mesilátu).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

50 x 1 tvrdá tobolka. Součást vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

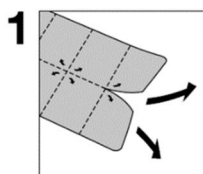
### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku spolkněte vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.

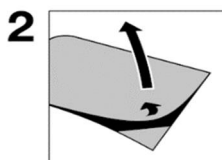
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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**

EXP

**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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/015

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 110 mg tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ ŠTÍTEK NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 100 TVRDÝCH TOBOLEK (2 KRABÍČKY PO 50 TVRDÝCH TOBOLKÁCH) BALENÉM 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 mesilátu).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

Vícenásobné balení: 100 (2 balení po 50 x 1) tvrdých tobolek.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku spolkněte 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

EXP

### 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/015

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 110 mg tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**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**

Lot

**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**

Lot

**5. JINÉ**

☞ Sloupněte

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU****KRABÍČKA A ŠTÍTEK LAHVIČKY 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 mesilátu).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka  
60 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tobolku spolkněte 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**

EXP  
Po otevření je nutno lék spotřebovat do 4 měsíců.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou. 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/008

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 110 mg tobolky (vztahuje se pouze na krabičku, ne na štítek lahvičky)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (vztahuje se pouze na krabičku, ne na štítek lahvičky)

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

(vztahuje se pouze na krabičku, ne na štítek lahvičky)

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA 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 mesilátu).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

10 x 1 tvrdá tobolka

30 x 1 tvrdá tobolka

60 x 1 tvrdá tobolka

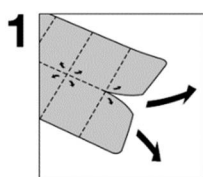
#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku spolkněte vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.

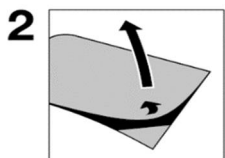
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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**

EXP

**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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/009 10 x 1 tvrdá tobolka  
EU/1/08/442/010 30 x 1 tvrdá tobolka  
EU/1/08/442/011 60 x 1 tvrdá tobolka  
EU/1/08/442/019 60 x 1 tvrdá tobolka

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 150 mg tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## 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 mesilátu).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

60 x 1 tvrdá tobolka. Součást vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

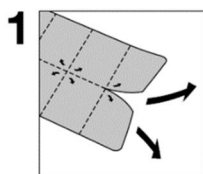
### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku spolkněte vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.

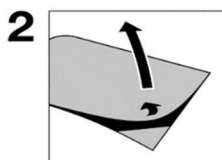
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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**

EXP

**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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/012

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 150 mg tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ ŠTÍTEK NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 180 TVRDÝCH TOBOLEK (3 KRABIČKY PO 60 TVRDÝCH TOBOLKÁCH) BALENÉM 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 mesilátu).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

Vícenásobné balení: 180 (3 balení po 60 x 1) tvrdých tobolek.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku spolkněte 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

EXP

### 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/012

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 150 mg tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



## 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 mesilátu).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

50 x 1 tvrdá tobolka. Součást vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

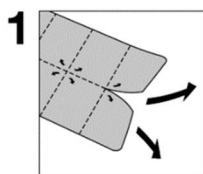
### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku spolkněte vcelku, tobolku nekousejte ani nelámejte.

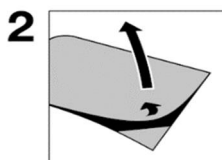
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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**

EXP

**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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/016

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 150 mg tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ ŠTÍTEK NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 100 TVRDÝCH TOBOLEK (2 KRABIČKY PO 50 TVRDÝCH TOBOLKÁCH) BALENÉM 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 mesilátu).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

Vícenásobné balení: 100 (2 balení po 50 x 1) tvrdých tobolek.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolku spolkněte 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

EXP

### 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/016

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 150 mg tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**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**

Lot

**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**

Lot

**5. JINÉ**

☞ Sloupněte

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU****KRABÍČKA A ŠTÍTEK LAHVIČKY 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 mesilátu).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka  
60 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tobolku spolkněte 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**

EXP  
Po otevření je nutno lék spotřebovat do 4 měsíců.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou. 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/013

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa 150 mg tobolky (vztahuje se pouze na krabičku, ne na štítek lahvičky)

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (vztahuje se pouze na krabičku, ne na štítek lahvičky)

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

(vztahuje se pouze na krabičku, ne na štítek lahvičky)

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

### KRABÍČKA A HLINÍKOVÝ OBAL PRO POTAHOVANÉ GRANULE

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 20 mg potahované granule  
Pradaxa 30 mg potahované granule  
Pradaxa 40 mg potahované granule  
Pradaxa 50 mg potahované granule  
Pradaxa 110 mg potahované granule  
Pradaxa 150 mg potahované granule  
dabigatranum etexilatum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 20 mg (ve formě dabigatranu etexilati mesilas).

Jeden sáček obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 30 mg (ve formě dabigatranu etexilati mesilas).

Jeden sáček obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 40 mg (ve formě dabigatranu etexilati mesilas).

Jeden sáček obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 50 mg (ve formě dabigatranu etexilati mesilas).

Jeden sáček obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 110 mg (ve formě dabigatranu etexilati mesilas).

Jeden sáček obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 150 mg (ve formě dabigatranu etexilati mesilas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahované granule  
60 sáčků s potahovanými granulemi

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Informační karta pro pacienta a příbalová informace v místním jazyce jsou 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

EXP

Po otevření je nutno léčivý přípravek spotřebovat do 6 měsíců.

Sáčky uchovávejte uzavřené až do použití.

Po smíchání s měkkou stravou nebo s jablečnou šťávou má být léčivý přípravek podán do 30 minut.

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Hliníkový obal obsahující sáčky s potahovanými granulemi přípravku Pradaxa má být otevřen až bezprostředně před použitím prvního sáčku, aby byl obsah 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

55216 Ingelheim am Rhein

Německo

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/442/025 60 x Pradaxa 20 mg potahované granule

EU/1/08/442/026 60 x Pradaxa 30 mg potahované granule

EU/1/08/442/027 60 x Pradaxa 40 mg potahované granule

EU/1/08/442/028 60 x Pradaxa 50 mg potahované granule

EU/1/08/442/029 60 x Pradaxa 110 mg potahované granule

EU/1/08/442/030 60 x Pradaxa 150 mg potahované granule

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pradaxa 20 mg potahované granule  
Pradaxa 30 mg potahované granule  
Pradaxa 40 mg potahované granule  
Pradaxa 50 mg potahované granule  
Pradaxa 110 mg potahované granule  
Pradaxa 150 mg potahované granule

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**SÁČKY NA POTAHOVANÉ GRANULE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pradaxa 20 mg potahované granule  
Pradaxa 30 mg potahované granule  
Pradaxa 40 mg potahované granule  
Pradaxa 50 mg potahované granule  
Pradaxa 110 mg potahované granule  
Pradaxa 150 mg potahované granule  
dabigatranum etexilatum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 30 DÁVEK PŘÍPRAVKU – VČETNĚ „BLUE BOX“ INFORMACE – PRÁŠEK A ROZPOUŠTĚDLO PRO PERORÁLNÍ ROZTOK**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 6,25 mg/ml prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok  
Sada s léčivým přípravkem  
dabigatranum etexilatum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml připraveného perorálního roztoku obsahuje dabigatranum etexilatum 6,25 mg (ve formě dabigatranu etexilati mesilas).

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok

Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok se dodává jako několik složek k přípravě perorálního roztoku v sadě, která obsahuje:

- 1 krabičku obsahující Pradaxa prášek pro perorální roztok:  
Jeden hliníkový obal obsahující 30 hliníkových sáčků a také vysoušedlo (označené „DO NOT EAT“ s piktogramem a nápisem „SILICA GEL“).
- 30 krabiček označených jako balení pro přípravu jednotlivé dávky, které obsahují:  
Jeden sáček se sukralosou (70 mg).  
Jednu lahvičku s rozpouštědlem (28 ml).  
Jeden adaptér na pipetu (CE) na lahvičku.  
Dvě dávkovací pipety 12 ml (CE 0124).

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

**Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.**

Perorální podání

Informační karta pro pacienta a příbalová informace v místním jazyce jsou 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**

EXP

Jakmile je hliníkový obal obsahující sáčky s práškem Pradaxa pro perorální roztok a vysoušedlem otevřen, musí být léčivý přípravek spotřebován do 4 měsíců. Sáčky uchovávejte uzavřené až do použití.

Po přípravě může být perorální roztok uchováván v lahvičce při teplotě do 25 °C po dobu až 2 hodin, nebo při teplotě 2 - 8 °C (v chladničce) po dobu až 18 hodin. Lahvičky musí být uchovávány ve svislé poloze.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/031

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNITŘNÍ KRABÍČKA – BALENÍ PRO PŘÍPRAVU JEDNOTLIVÉ DÁVKY PERORÁLNÍHO ROZTOKU – BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa 6,25 mg/ml prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok  
Balení pro přípravu jednotlivé dávky

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml připraveného perorálního roztoku obsahuje dabigatranum etexilatium 6,25 mg (ve formě dabigatrani etexilati mesilas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok

Jedno balení pro přípravu jednotlivé dávky obsahuje:

- Jeden sáček se sukralosou (70 mg).
- Jednu lahvičku s rozpouštědlem (28 ml).
- Jeden adaptér na pipetu (CE) na lahvičku.
- Dvě dávkovací pipety 12 ml (CE 0124).

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

**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**

EXP

Po přípravě může být perorální roztok uchovávan v lahvičce při teplotě do 25 °C po dobu až 2 hodin, nebo při teplotě 2 - 8 °C (v chladničce) po dobu až 18 hodin. Lahvičky musí být uchovávány ve svislé poloze.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/031

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNITŘNÍ KRABÍČKA – PRADAXA PRÁŠEK PRO PERORÁLNÍ ROZTOK – BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa prášek pro perorální roztok  
dabigatranum etexilatum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml připraveného perorálního roztoku obsahuje dabigatranum etexilatum 6,25 mg (ve formě dabigatranu etexilati mesilas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro perorální roztok

Obsahuje 30 sáčků s práškem Pradaxa pro perorální roztok a vysoušedlo (označené „DO NOT EAT“ s piktogramem a nápisem „SILICA GEL“) zabalených do hliníkového obalu.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

**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

EXP

Jakmile je hliníkový obal obsahující sáčky s práškem Pradaxa pro perorální roztok a vysoušedlem otevřen, musí být léčivý přípravek spotřebován do 4 měsíců. Sáčky uchovávejte uzavřené až do použití.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

**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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/031

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### HLINÍKOVÝ OBAL – PRADAXA PRÁŠEK PRO PERORÁLNÍ ROZTOK

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pradaxa prášek pro perorální roztok  
dabigatranum etexilatum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro perorální roztok

30 sáčků obsahujících 180,4 mg prášku Pradaxa pro perorální roztok  
1 vysoušedlo (označené „DO NOT EAT“ s piktogramem a nápisem „SILICA GEL“)

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

**Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.**

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Jakmile je hliníkový obal obsahující sáčky s práškem Pradaxa pro perorální roztok a vysoušedlem otevřen, musí být léčivý přípravek spotřebován do 4 měsíců. Sáčky uchovávejte uzavřené až do použití.

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

**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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM PRO PERORÁLNÍ ROZTOK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rozpouštědlo pro perorální roztok Pradaxa 6,25 mg/ml

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna lahvička obsahuje 28 ml rozpouštědla.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

rozpouštědlo pro perorální roztok

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

Po přípravě může být perorální roztok uchováván v lahvičce při teplotě do 25 °C po dobu až 2 hodin, nebo při teplotě 2 - 8 °C (v chladničce) po dobu až 18 hodin. Lahvičky musí být uchovávány ve svislé poloze.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/08/442/031

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Datum a čas přípravy:

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÝCH VNITŘNÍCH OBALECH**  
**SÁČEK – PRADAXA PRÁŠEK PRO PERORÁLNÍ ROZTOK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pradaxa 180,4 mg prášek pro perorální roztok

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÝCH VNITŘNÍCH OBALECH**  
**SÁČEK – SUKRALOSA PRO PERORÁLNÍ ROZTOK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Sukralosa 70 mg pro perorální roztok Pradaxa

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **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 obsahuje léčivou látku dabigatran-etexilát a patří do skupiny léků označovaných jako antikoagulantia. Účinkuje tak, že zablokuje látku, která se v těle účastní na tvorbě krevních sraženin.

Pradaxa se používá u dospělých k:

- předcházení vzniku krevních sraženin v žilách po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu.

Pradaxa se používá u dětí k:

- léčbě krevních sraženin a k předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin.

#### **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 tělesného orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku, nedávná operace mozku nebo očí)
- jestliže máte zvýšený sklon ke krvácení. Ten může být vrozený, neznámé příčiny nebo způsobený jinými léky
- jestliže užíváte léky zabraňující srážení krve (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), kromě přechodu na jinou antikoagulační léčbu, pokud máte žilní nebo tepenný katétr (hadičku), kterým je Vám podáván heparin k udržení průchodnosti těchto katétrů, nebo pokud

se provádí výkon zvaný katetrizační ablace u fibrilace síní, který vrací Váš srdeční rytmus k normálu

- jestliže trpíte závažným snížením funkce jater nebo jaterním onemocněním, které by případně mohlo být příčinou úmrtí
- jestliže užíváte ústy ketokonazol nebo itraconazol, léčivé přípravky k léčbě plísňových infekcí
- jestliže užíváte ústy cyklosporin, léčivý přípravek, který zabraňuje vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu
- jestliže užíváte dronedaron, léčivý přípravek užívaný k léčbě abnormálního srdečního rytmu
- jestliže užíváte kombinovaný přípravek obsahující glekaprevir a pibrentasvir, antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C
- jestliže máte umělou srdeční chlopuň, která vyžaduje trvalé ředění krve.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Pradaxa se poraďte se svým lékařem. Možná bude také třeba se během léčby tímto léčivým přípravkem poradit s lékařem v případě, že pocítíte příznaky nebo budete muset podstoupit chirurgický výkon.

**Informujte svého lékaře** o všech onemocněních, kterými trpíte nebo která jste prodělal(a), a to zejména o těch, která jsou uvedena v následujícím seznamu:

- jestliže máte zvýšené riziko krvácení, jako například:
  - 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; viz část „Další léčivé přípravky a přípravek Pradaxa“ níže
  - jestliže užíváte protizánětlivé léky, jako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam
  - jestliže trpíte bakteriální endokarditidou (infekcí srdeční výstelky)
  - jestliže máte sníženou funkci ledvin nebo trpíte dehydratací (příznaky zahrnují pocit žízně a snížené množství tmavě zbarvené (koncentrované)/zpeněné moči)
  - jestliže je Vám více než 75 let
  - jestliže jste dospělý pacient a Vaše tělesná hmotnost je 50 kg nebo méně
  - pouze při použití u dětí: jestliže má dítě infekci v mozku nebo v okolních tkáních.
- jestliže jste prodělal(a) srdeční příhodu (infarkt myokardu) nebo u Vás byl diagnostikován stav, který zvyšuje riziko vzniku srdeční příhody.
- jestliže máte onemocnění jater, které způsobuje změny výsledků krevních testů. Užívání tohoto léčivého přípravku není v tomto případě doporučeno.

### **Zvláštní opatrnost při užívání přípravku Pradaxa**

- jestliže musíte podstoupit operaci:

V tomto případě budete muset přípravek Pradaxa dočasně vysadit z důvodu zvýšeného rizika krvácení během operace a krátce po ní. Je velmi důležité, abyste užíval(a) přípravek Pradaxa před operací a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.
- pokud operace zahrnuje zavedení katétru nebo podání injekce do páteře (např. pro epidurální nebo spinální anestezii nebo snížení bolesti):
  - je velmi důležité, abyste užíval(a) přípravek Pradaxa před operací a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.

- informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás po ukončení anestezie objeví necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo problémy se střevem nebo močovým měchýřem, jelikož je nutná neodkladná péče.
- 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.
- jestliže víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.

### **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. **Zvláště je třeba, abyste informoval(a) svého lékaře před užitím přípravku Pradaxa, pokud užíváte některý z níže uvedených léků:**

- léčivé přípravky ke snížení srážlivosti krve (např. warfarin, fenpropakumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová)
- léčivé přípravky k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol, itrakonazol), pokud nejsou aplikovány pouze na kůži
- léčivé přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (např. amiodaron, dronedaron, chinidin, verapamil)  
Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující amiodaron, chinidin nebo verapamil, lékař Vám může říci, abyste užíval(a) sníženou dávku přípravku Pradaxa podle typu onemocnění, pro které Vám je předepsán. Viz také bod 3.
- léčivé přípravky, které zabraňují vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu (například takrolimus, cyklosporin)
- kombinovaný přípravek obsahující glekaprevir a pibrentasvir (antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C)
- protizánětlivé léčivé přípravky a léčivé přípravky proti bolesti (např. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak)
- 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 (dvě antibiotika)
- protivirové léčivé přípravky k léčbě AIDS (např. ritonavir)
- určité léčivé přípravky k léčbě epilepsie (např. karbamazepin, fenytoin)

### **Těhotenství a kojení**

Vliv přípravku Pradaxa na těhotenství a nenarozené dítě není znám. V těhotenství nemáte tento léčivý přípravek užívat, pokud Vám lékař nesdělí, že je to bezpečné. Ženy v plodném věku se během léčby přípravkem Pradaxa mají vyhnout otěhotnění.

Během léčby přípravkem Pradaxa nemáte kojít.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Pradaxa nemá žádné známé účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### 3. Jak se přípravek Pradaxa užívá

Tobolky přípravku Pradaxa lze použít u dospělých a u dětí starších než 8 let, které jsou schopné spolknout tobolky vcelku. K léčbě dětí mladších než 8 let jsou k dispozici jiné lékové formy vhodné pro tuto věkovou kategorii.

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:**

Předcházení vzniku krevních sraženin 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 o síle 75 mg).

Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující **amiodaron, chinidin nebo verapamil**, doporučená dávka je **150 mg jednou denně** (ve formě 2 tobolek o síle 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.

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 tobolekami jednou denně.

Po operaci s náhradou kolenního kloubu

Léčbu přípravkem Pradaxa máte zahájit během 1-4 hodin po skončení operace užitím jedné tobolky. Poté je třeba pokračovat 2 tobolekami jednou denně po celkovou dobu 10 dní.

Po operaci s náhradou kyčelního kloubu

Léčbu přípravkem Pradaxa máte zahájit během 1-4 hodin po skončení operace užitím jedné tobolky. Poté je třeba pokračovat 2 tobolekami jednou denně po celkovou dobu 28-35 dní.

Léčba krevních sraženin a předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin u dětí


Přípravek Pradaxa se má užívat dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Interval mezi dávkami má být co nejbližší 12 hodinám.

Doporučená dávka závisí na věku a tělesné hmotnosti. Správnou dávku Vám doporučí lékař.

V průběhu léčby Vám lékař může dávku upravit. Užívejte dále všechny ostatní léky, pokud Vám lékař neřekne, že některé máte přestat užívat.

Jedna dávka přípravku Pradaxa v miligramech (mg), která se má užít dvakrát denně, podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v rocích:

	Věk v rocích									
	8 až < 9	9 až < 10	10 až < 11	11 až < 12	12 až < 13	13 až < 14	14 až < 15	15 až < 16	16 až < 17	17 až < 18
Tělesná hmotnost [kg]	> 81	300 mg jako dvě tobolky 150 mg <i>nebo</i> čtyři tobolky 75 mg								
	71 až < 81									
	61 až < 71									
	51 až < 61	260 mg jako jedna tobolka 110 mg plus jedna tobolka 150 mg <i>nebo</i> jedna tobolka 110 mg plus dvě tobolky 75 mg								
	41 až < 51	220 mg jako dvě tobolky 110 mg								
	31 až < 41	185 mg jako jedna tobolka 75 mg plus jedna tobolka 110 mg								
	26 až < 31	150 mg jako jedna tobolka 150 mg <i>nebo</i> dvě tobolky 75 mg								
	21 až < 26									
	16 až < 21	Jedna tobolka 110 mg								
	13 až < 16									
	11 až < 13	Jedna tobolka a 75 mg								

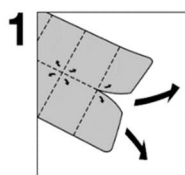
 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

### Jak se přípravek Pradaxa užívá

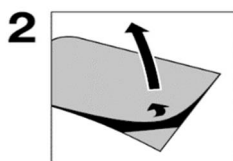
Přípravek Pradaxa může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Tobolku je třeba spolknout celou a zapít sklenicí vody, aby se zajistil přesun tobolky do žaludku. Tobolku nelámejte, nekousejte ani nevysypávejte obsah tobolky, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.

### Návod na otevření blistrů

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.

## Návod pro lahvičku

- Pro otevření stlačte víčko a otočte jím.
- Po vyjmutí tobolky nasad'te víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřete, ihned jakmile užijete svou dávku léku.

## Změna antikoagulační léčby

Neměňte svou antikoagulační léčbu bez příslušných pokynů lékaře.

### Jestliže jste užil(a) více přípravku Pradaxa, než jste měl(a)

Příliš velká dávka tohoto léčivého přípravku zvyšuje riziko krvácení. Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud jste užil(a) příliš mnoho tobolek. K dispozici jsou specifické možnosti léčby.

### Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pradaxa

Předcházení 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.

### Léčba krevních sraženin a předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin u dětí

Zapomenutou dávku lze užít ještě do 6 hodin před následující řádnou dávkou.

Zapomenutou dávku je nutno zcela vynechat, pokud zbývajíc' 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 tohoto léčivého přípravku bez předchozí porady se svým lékařem, protože by mohlo být vyšší riziko vzniku krevní sraženiny, pokud léčbu ukončíte předčasně. Pokud se u Vás objeví po užití přípravku Pradaxa poruchy trávení, kontaktujte svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pradaxa ovlivňuje srážení krve, a proto většina nežádoucích účinků souvisí s příznaky, jako jsou podlitiny nebo krvácení. Může se vyskytnout závažné nebo významné krvácení, které představuje nejzávažnější nežádoucí účinek, a bez ohledu na místo, kde k němu došlo, 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.



Možné nežádoucí účinky uvedené níže jsou seskupeny podle toho, s jakou pravděpodobností nastávají.

#### Předcházení 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 výsledků 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 do růžova či do červená), z hemoroidů, z konečníku, pod kůží, 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 červenýchrvinek v krvi
- Pokles podílurvinek
- Alergická reakce
- Zvracení
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Nevolnost
- Sekrece z rány (vylučování tekutiny z rány vzniklé chirurgickým výkonem)
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí v důsledku onemocnění jater nebo krve

Vzácné (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 1 000):

- Krvácení
- Krvácení může nastat do mozku, z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo katétru do žíly
- Krví zbarvený výtok v místě vstupu katétru do žíly
- Vykašlávání krve nebo krví zbarveného hlenu
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Pokles počtu červenýchrvinek 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 sípání
- Pokles počtu bílýchrvinek (které pomáhají v boji s infekcemi) nebo dokonce jejich nepřítomnost/nedostatek
- Vypadávání vlasů

## Léčba krevních sraženin a předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin u dětí

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Kožní vyrážka nápadná svědicími tmavočervenými vyvýšeninami kůže, způsobenými alergickou reakcí
- Náhlé kožní změny, které ovlivňují barvu a vzhled kůže
- Vznik krevního výronu
- Krvácení z nosu
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Zvracení
- Nevolnost
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Poruchy trávení
- Vypadávání vlasů
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- Pokles počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi)
- Krvácení může nastat do žaludku nebo do střeva, z mozku, z konečníku, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč do růžova či do červena) nebo pod kůži
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Pokles podílu krvinek
- Svědění
- Vykašlávání krve nebo krví zbarveného hlenu
- Bolest břicha nebo žaludku
- Zánět jícnu a žaludku
- Alergická reakce
- Potíže při polykání
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí v důsledku onemocnění jater nebo krve

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi)
- Závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí
- Závažná alergická reakce projevující se otokem obličeje nebo krku
- Potíže s dechem nebo sípání
- Krvácení
- Krvácení může nastat do kloubu nebo při poranění, z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo katétru do žíly
- Krvácení může nastat z hemoroidů
- Žaludeční vřed nebo vřed střeva (včetně jícnového vředu)
- Neobvyklé hodnoty výsledků laboratorních testů jaterní funkce

### **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 „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

**Blistr:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**Lahvička:** Po otevření je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců. Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Pradaxa obsahuje

- Léčivou látkou je dabigatranum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 75 mg (ve formě mesilátu).
- Pomocnými látkami jsou kyselina vinná, arabská klovatina, hypromelosa, dimetikon 350, mastek a hyprolosa.
- Obal tobolky obsahuje karagenan, chlorid draselný, oxid titaničitý a hypromelosu.
- Černý potiskový inkoust obsahuje šelak, černý oxid železitý a hydroxid draselný.

### Jak Pradaxa vypadá a co obsahuje toto balení

Pradaxa 75 mg jsou tvrdé tobolky (o velikosti přibližně 18 x 6 mm) s neprůhledným víčkem bílé barvy a neprůhledným tělem bílé barvy. Víčko tvrdé tobolky je potištěné logem firmy Boehringer Ingelheim, tělo nápisem „R75“.

Tento léčivý přípravek je dodáván v baleních obsahujících 10 x 1, 30 x 1 nebo 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.

Tento léčivý přípravek je také dodáván v polypropylenových (plastových) lahvičkách obsahujících 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

## **Výrobce**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

a

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paříž  
Francie

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**

Борингер 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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**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 Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, 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

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**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

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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 pacienta**

### **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 obsahuje léčivou látku dabigatran-etexilát a patří do skupiny léků označovaných jako antikoagulantia. Účinkuje tak, že zablokuje látku, která se v těle účastní na tvorbě krevních sraženin.

Pradaxa se používá u dospělých k:

- předcházení vzniku krevních sraženin v žilách po operativních náhradách kolenního nebo kyčelního kloubu.
- předcházení krevním sraženinám v mozku (cévní mozková příhoda) a jiných cévách v těle, pokud máte nepravidelný srdeční tep označovaný jako nevalvulární fibrilace síní a nejméně jeden další rizikový faktor.
- léčbě krevních sraženin v žilách nohou a plic a k předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin v žilách nohou a plic.

Pradaxa se používá u dětí k:

- léčbě krevních sraženin a k předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin.

#### **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 tělesného orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku, nedávná operace mozku nebo očí)

- jestliže máte zvýšený sklon ke krvácení. Ten může být vrozený, neznámé příčiny nebo způsobený jinými léky
- jestliže užíváte léky zabraňující srážení krve (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), kromě přechodu na jinou antikoagulační léčbu, pokud máte žilní nebo tepenný katétr (hadičku), kterým je Vám podáván heparin k udržení průchodnosti těchto katétrů, nebo pokud se provádí výkon zvaný katetrizační ablace u fibrilace síní, který vrací Váš srdeční rytmus k normálu
- jestliže trpíte závažným snížením funkce jater nebo jaterním onemocněním, které by případně mohlo být příčinou úmrtí
- jestliže užíváte ústy ketokonazol nebo itrakonazol, léčivé přípravky k léčbě plísňových infekcí
- jestliže užíváte ústy cyklosporin, léčivý přípravek, který zabraňuje vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu
- jestliže užíváte dronedaron, léčivý přípravek užívaný k léčbě abnormálního srdečního rytmu
- jestliže užíváte kombinovaný přípravek obsahující glekaprevir a pibrentasvir, antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C
- jestliže máte umělou srdeční chlopuň, která vyžaduje trvalé ředění krve.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Pradaxa se poraďte se svým lékařem. Možná bude také třeba se během léčby tímto léčivým přípravkem poradit s lékařem v případě, že pocítíte příznaky nebo budete muset podstoupit chirurgický výkon.

**Informujte svého lékaře** o všech onemocněních, kterými trpíte nebo která jste prodělal(a), a to zejména o těch, která jsou uvedena v následujícím seznamu:

- jestliže máte zvýšené riziko krvácení, jako například:
  - 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; viz část „Další léčivé přípravky a přípravek Pradaxa“ níže
  - jestliže užíváte protizánětlivé léky, jako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam
  - jestliže trpíte bakteriální endokarditidou (infekcí srdeční výstelky)
  - jestliže máte sníženou funkci ledvin nebo trpíte dehydratací (příznaky zahrnují pocit žízně a snížené množství tmavě zbarvené (koncentrované)/zpěněné moči)
  - jestliže je Vám více než 75 let
  - jestliže jste dospělý pacient a Vaše tělesná hmotnost je 50 kg nebo méně
  - pouze při použití u dětí: jestliže má dítě infekci v mozku nebo v okolních tkáních.
- jestliže jste prodělal(a) srdeční příhodu (infarkt myokardu) nebo u Vás byl diagnostikován stav, který zvyšuje riziko vzniku srdeční příhody.
- jestliže máte onemocnění jater, které způsobuje změny výsledků krevních testů. Užívání tohoto léčivého přípravku není v tomto případě doporučeno.

### Zvláštní opatření při užívání přípravku Pradaxa

- jestliže musíte podstoupit operaci:  
V tomto případě budete muset přípravek Pradaxa dočasně vysadit z důvodu zvýšeného rizika krvácení během operace a krátce po ní. Je velmi důležité, abyste užíval(a) přípravek Pradaxa před operací a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.



- pokud operace zahrnuje zavedení katétru nebo podání injekce do páteře (např. pro epidurální nebo spinální anestezii nebo snížení bolesti):
  - je velmi důležité, abyste užíval(a) přípravek Pradaxa před operací a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.
  - informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás po ukončení anestezie objeví necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo problémy se střevem nebo močovým měchýřem, jelikož je nutná neodkladná péče.
- 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.
- jestliže víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.

### 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. **Zvláště je třeba, abyste informoval(a) svého lékaře před užitím přípravku Pradaxa, pokud užíváte některý z níže uvedených léků:**

- léčivé přípravky ke snížení srážlivosti krve (např. warfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová)
- léčivé přípravky k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol, itrakonazol), pokud nejsou aplikovány pouze na kůži
- léčivé přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (např. amiodaron, dronedaron, chinidin, verapamil)  
Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující amiodaron, chinidin nebo verapamil, lékař Vám může říci, abyste užíval(a) sníženou dávku přípravku Pradaxa podle typu onemocnění, pro které Vám je předepsán. Viz bod 3.
- léčivé přípravky, které zabraňují vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu (například takrolimus, cyklosporin)
- kombinovaný přípravek obsahující glekaprevir a pibrentasvir (antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C)
- protizánětlivé léčivé přípravky a léčivé přípravky proti bolesti (např. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak)
- 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 (dvě antibiotika)
- protivirové léčivé přípravky k léčbě AIDS (např. ritonavir)
- určité léčivé přípravky k léčbě epilepsie (např. karbamazepin, fenytoin)

### Těhotenství a kojení

Vliv přípravku Pradaxa na těhotenství a nenarozené dítě není znám. V těhotenství nemáte tento léčivý přípravek užívat, pokud Vám lékař nesdělí, že je to bezpečné. Ženy v plodném věku se během léčby přípravkem Pradaxa mají vyhnout otěhotnění.

Během léčby přípravkem Pradaxa nemáte kojit.

### Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Pradaxa nemá žádné známé účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### 3. Jak se přípravek Pradaxa užívá

Tobolky přípravku Pradaxa lze použít u dospělých a u dětí starších než 8 let, které jsou schopné spolknout tobolky vcelku. K léčbě dětí mladších než 8 let jsou k dispozici jiné lékové formy vhodné pro tuto věkovou kategorii.

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:**

Předcházení vzniku krevních sraženin 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 o síle 75 mg).

Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující **amiodaron, chinidin nebo verapamil**, doporučená dávka je **150 mg jednou denně** (ve formě 2 tobolek o síle 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.

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 tobolekami jednou denně.

Po operaci s náhradou kolenního kloubu

Léčbu přípravkem Pradaxa máte zahájit během 1-4 hodin po skončení operace užitím jedné tobolky. Poté je třeba pokračovat 2 tobolekami jednou denně po celkovou dobu 10 dní.

Po operaci s náhradou kyčelního kloubu

Léčbu přípravkem Pradaxa máte zahájit během 1-4 hodin po skončení operace užitím jedné tobolky. Poté je třeba pokračovat 2 tobolekami jednou denně po celkovou dobu 28-35 dní.

Předcházení 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 předcházení opakovanému 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 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 jedné tobolky o síle 110 mg**, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení.

Jestliže je u Vás **případné vyšší riziko krvácení**, může se Váš lékař rozhodnout předepsat Vám dávku 220 mg užívanou ve formě **jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně**.

Tento léčivý přípravek můžete dále užívat, pokud má být Váš srdeční rytmus vrácen k normálu výkonem zvaným kardioverze. Užívejte přípravek Pradaxa podle pokynů svého lékaře.

Pokud Vám byl do cévy výkonem zvaným perkutánní koronární intervence se zavedením stentu zaveden zdravotnický prostředek (stent) k udržení průchodnosti cévy, můžete být dále léčen(a) přípravkem Pradaxa, až si Váš lékař ověří, že bylo dosaženo normální kontroly srážení krve. Užívejte přípravek Pradaxa podle pokynů svého lékaře.

#### Léčba krevních sraženin a předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin u dětí

Přípravek Pradaxa se má užívat dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Interval mezi dávkami má být co nejbližší 12 hodinám.

Doporučená dávka závisí na věku a tělesné hmotnosti. Správnou dávku Vám doporučí lékař. V průběhu léčby Vám lékař může dávku upravit. Užívejte dále všechny ostatní léky, pokud Vám lékař neřekne, že některé máte přestat užívat.

Jedna dávka přípravku Pradaxa v miligramech (mg), která se má užít dvakrát denně, podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v rocích:

	Věk v rocích										
	8 až < 9	9 až < 10	10 až < 11	11 až < 12	12 až < 13	13 až < 14	14 až < 15	15 až < 16	16 až < 17	17 až < 18	
Tělesná hmotnost [kg]	> 81	300 mg jako dvě tablety 150 mg <i>nebo</i> čtyři tablety 75 mg									
	71 až < 81										
	61 až < 71	260 mg jako jedna tableta 110 mg plus jedna tableta 150 mg <i>nebo</i> jedna tableta 110 mg plus dvě tablety 75 mg									
	51 až < 61										
	41 až < 51	220 mg jako dvě tablety 110 mg									
	31 až < 41										
	26 až < 31	150 mg jako jedna tableta 150 mg <i>nebo</i> dvě tablety 75 mg									
	21 až < 26										
	16 až < 21	Jedna tableta 110 mg									
	13 až < 16										
	11 až < 13	Jedna tableta a 75 mg									

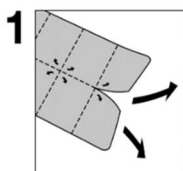
 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

#### Jak se přípravek Pradaxa užívá

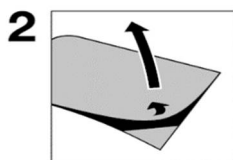
Přípravek Pradaxa může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Tabletku je třeba spolknout celou a zapít sklenicí vody, aby se zajistil přesun tabletky do žaludku. Tabletku nelámejte, nekousejte ani nevysypávejte obsah tabletky, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.

#### Návod na otevření blistrů

Následující obrázky znázorňují, jak vyjmout z blistru tabletky 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.

### Návod pro lahvičku

- Pro otevření stlačte víčko a otočte jím.
- Po vyjmutí tobolky nasadte víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřete, ihned jakmile užijete svou dávku léku.

### Změna antikoagulační léčby

Neměňte svou antikoagulační léčbu bez příslušných pokynů lékaře.

### Jestliže jste užil(a) více přípravku Pradaxa, než jste měl(a)

Příliš velká dávka tohoto léčivého přípravku zvyšuje riziko krvácení. Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud jste užil(a) příliš mnoho tobolek. K dispozici jsou specifické možnosti léčby.

### Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pradaxa

Předcházení 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.

Použití u dospělých: Předcházení 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 předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin v žilách nohou a plic

Použití u dětí: Léčba krevních sraženin a předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin

Zapomenutou dávku lze užít ještě do 6 hodin před následující řádnou dávkou.

Zapomenutou dávku je nutno zcela vynechat, pokud zbývajícím časem 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 tohoto léčivého přípravku bez předchozí rady se svým lékařem, protože by mohlo být vyšší riziko vzniku krevní sraženiny, pokud léčbu ukončíte předčasně. Pokud se u Vás objeví po užití přípravku Pradaxa poruchy trávení, kontaktujte svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pradaxa ovlivňuje srážení krve, a proto většina nežádoucích účinků souvisí s příznaky, jako jsou podlitiny nebo krvácení. Může se vyskytnout závažné nebo významné krvácení, které představuje nejzávažnější nežádoucí účinek, a bez ohledu na místo, kde k němu došlo, 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.

Možné nežádoucí účinky uvedené níže jsou seskupeny podle toho, s jakou pravděpodobností nastávají.

##### Předcházení 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 výsledků 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 do růžova či do červena), z hemoroidů, z konečníku, pod kůží, 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 krvinek
- Alergická reakce
- Zvracení
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Nevolnost
- Sekrece z rány (vylučování tekutiny z rány vzniklé chirurgickým výkonem)
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí v důsledku onemocnění jater nebo krve

Vzácné (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 1 000):

- Krvácení
- Krvácení může nastat do mozku, z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo katétru do žíly
- Krví zbarvený výtok v místě vstupu katétru 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 sípání
- Pokles počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi) nebo dokonce jejich nepřítomnost/nedostatek
- Vypadávání vlasů

#### Předcházení 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 do červena) nebo pod kůži
- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- 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, z 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
- Žaludeční vřed nebo vřed střeva (včetně jícnového vředu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Zvracení
- Potíže při polykání
- Neobvyklé hodnoty výsledků laboratorních testů jaterní funkce

Vzácné (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 1 000):

- Krvácení může nastat do kloubu, z chirurgického řezu, při poranění, z místa vstupu injekce nebo katétru 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 krvinek
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí v důsledku onemocnění jater nebo krve

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Potíže s dechem nebo sípání
- Pokles počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi) nebo dokonce jejich nepřítomnost/nedostatek
- Vypadávání vlasů

V klinickém hodnocení 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 předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin v žilách nohou a/nebo plic

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Krvácení může nastat z nosu, do žaludku nebo do střeva, z konečníku, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč do růžova či do červena) 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
- Žaludeční vřed nebo vřed střeva (včetně jícnového vředu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Nevolnost
- Zvracení
- Bolest břicha nebo žaludku
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Neobvyklé hodnoty výsledků laboratorních testů jaterní funkce
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů

Vzácné (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 1 000):

- Krvácení může nastat z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo katétru do žíly nebo může jít o krvácení 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 polykání

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Potíže s dechem nebo sípání
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Pokles podílu krvinek
- Pokles počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi) nebo dokonce jejich nepřítomnost/nedostatek
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí v důsledku onemocnění jater nebo krve
- Vypadávání vlasů

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.

### Léčba krevních sraženin a předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin u dětí

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Kožní vyrážka nápadná svědicími tmavočervenými vyvýšeninami kůže, způsobenými alergickou reakcí
- Náhlé kožní změny, které ovlivňují barvu a vzhled kůže
- Vznik krevního výronu
- Krvácení z nosu
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Zvracení
- Nevolnost
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Poruchy trávení
- Vypadávání vlasů
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- Pokles počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi)
- Krvácení může nastat do žaludku nebo do střeva, z mozku, z konečníku, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč do růžova či do červena) nebo pod kůži
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Pokles podílu krvinek
- Svědění
- Vykašlávání krve nebo krví zbarveného hlenu
- Bolest břicha nebo žaludku
- Zánět jícnu a žaludku
- Alergická reakce
- Potíže při polykání
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí v důsledku onemocnění jater nebo krve

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi)
- Závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí
- Závažná alergická reakce projevující se otokem obličeje nebo krku
- Potíže s dechem nebo sípání
- Krvácení
- Krvácení může nastat do kloubu nebo při poranění, z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo katétru do žíly
- Krvácení může nastat z hemoroidů
- Žaludeční vřed nebo vřed střeva (včetně jícnového vředu)
- Neobvyklé hodnoty výsledků laboratorních testů jaterní funkce

### **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 „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

**Blistr:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**Lahvička:** Po otevření je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců. Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Pradaxa obsahuje

- Léčivou látkou je dabigatranum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 110 mg (ve formě mesilátu).
- Pomocnými látkami jsou kyselina vinná, arabská klovatina, hypromelosa, dimetikon 350, mastek a hyprolosa.
- Obal tobolky obsahuje karagenan, chlorid draselný, oxid titaničitý, indigokarmín a hypromelosu.
- Černý potiskový inkoust obsahuje šelak, černý oxid železitý a hydroxid draselný.

### Jak Pradaxa vypadá a co obsahuje toto balení

Pradaxa 110 mg jsou tvrdé tobolky (o velikosti přibližně 19 x 7 mm) s neprůhledným víčkem světle modré barvy a neprůhledným tělem světle modré barvy. Víčko tvrdé tobolky je potištěné logem firmy Boehringer Ingelheim, tělo nápisem „R110“.

Tento léčivý přípravek je dodáván v baleních obsahujících 10 x 1, 30 x 1 nebo 60 x 1 tvrdou tobolku, ve vícenásobných baleních obsahujících 3 krabičky s 60 x 1 tvrdou tobolkou (180 tvrdých tobolek) nebo ve vícenásobných baleních obsahujících 2 krabičky s 50 x 1 tvrdou 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.

Tento léčivý přípravek je také dodáván v polypropylenových (plastových) lahvičkách obsahujících 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

## **Výrobce**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

a

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paříž  
Francie

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**

Борингер 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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**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 Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, 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

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**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

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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 pacienta**

### **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 obsahuje léčivou látku dabigatran-etexilát a patří do skupiny léků označovaných jako antikoagulantia. Účinkuje tak, že zablokuje látku, která se v těle účastní na tvorbě krevních sraženin.

Pradaxa se používá u dospělých k:

- předcházení krevním sraženinám v mozku (cévní mozková příhoda) a jiných cévách v těle, pokud máte nepravidelný srdeční tep označovaný jako nevalvulární fibrilace síní a nejméně jeden další rizikový faktor.
- léčbě krevních sraženin v žilách nohou a plic a k předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin v žilách nohou a plic.

Pradaxa se používá u dětí k:

- léčbě krevních sraženin a k předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin.

#### **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 tělesného orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku, nedávná operace mozku nebo očí)
- jestliže máte zvýšený sklon ke krvácení. Ten může být vrozený, neznámé příčiny nebo způsobený jinými léky

- jestliže užíváte léky zabraňující srážení krve (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), kromě přechodu na jinou antikoagulační léčbu, pokud máte žilní nebo tepenný katétr (hadičku), kterým je Vám podáván heparin k udržení průchodnosti těchto katétrů, nebo pokud se provádí výkon zvaný katetrizační ablace u fibrilace síní, který vrací Váš srdeční rytmus k normálu
- jestliže trpíte závažným snížením funkce jater nebo jaterním onemocněním, které by případně mohlo být příčinou úmrtí
- jestliže užíváte ústy ketokonazol nebo itraconazol, léčivé přípravky k léčbě plísňových infekcí
- jestliže užíváte ústy cyklosporin, léčivý přípravek, který zabraňuje vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu
- jestliže užíváte dronedaron, léčivý přípravek užívaný k léčbě abnormálního srdečního rytmu
- jestliže užíváte kombinovaný přípravek obsahující glekaprevir a pibrentasvir, antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C
- jestliže máte umělou srdeční chlopeň, která vyžaduje trvalé ředění krve.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Pradaxa se poraďte se svým lékařem. Možná bude také třeba se během léčby tímto léčivým přípravkem poradit s lékařem v případě, že pocítíte příznaky nebo budete muset podstoupit chirurgický výkon.

**Informujte svého lékaře** o všech onemocněních, kterými trpíte nebo která jste prodělal(a), a to zejména o těch, která jsou uvedena v následujícím seznamu:

- jestliže máte zvýšené riziko krvácení, jako například:
  - 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; viz část „Další léčivé přípravky a přípravek Pradaxa“ níže
  - jestliže užíváte protizánětlivé léky, jako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam
  - jestliže trpíte bakteriální endokarditidou (infekcí srdeční výstelky)
  - jestliže máte sníženou funkci ledvin nebo trpíte dehydratací (příznaky zahrnují pocit žízně a snížené množství tmavě zbarvené (koncentrované)/zpeněné moči)
  - jestliže je Vám více než 75 let
  - jestliže jste dospělý pacient a Vaše tělesná hmotnost je 50 kg nebo méně
  - pouze při použití u dětí: jestliže má dítě infekci v mozku nebo v okolních tkáních.
- jestliže jste prodělal(a) srdeční příhodu (infarkt myokardu) nebo u Vás byl diagnostikován stav, který zvyšuje riziko vzniku srdeční příhody.
- jestliže máte onemocnění jater, které způsobuje změny výsledků krevních testů. Užívání tohoto léčivého přípravku není v tomto případě doporučeno.

### Zvláštní opatrnost při užívání přípravku Pradaxa

- jestliže musíte podstoupit operaci:  
V tomto případě budete muset přípravek Pradaxa dočasně vysadit z důvodu zvýšeného rizika krvácení během operace a krátce po ní. Je velmi důležité, abyste užíval(a) přípravek Pradaxa před operací a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.

- pokud operace zahrnuje zavedení katétru nebo podání injekce do páteře (např. pro epidurální nebo spinální anestezii nebo snížení bolesti):
  - je velmi důležité, abyste užíval(a) přípravek Pradaxa před operací a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl Váš lékař.
  - informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás po ukončení anestezie objeví necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo problémy se střevem nebo močovým měchýřem, jelikož je nutná neodkladná péče.
- 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.
- jestliže víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.

### 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. **Zvláště je třeba, abyste informoval(a) svého lékaře před užitím přípravku Pradaxa, pokud užíváte některý z níže uvedených léků:**

- léčivé přípravky ke snížení srážlivosti krve (např. warfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová)
- léčivé přípravky k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol, itrakonazol), pokud nejsou aplikovány pouze na kůži
- léčivé přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (např. amiodaron, dronedaron, chinidin, verapamil)  
Pokud užíváte léčivé přípravky obsahující verapamil, lékař Vám může říci, abyste užíval(a) sníženou dávku přípravku Pradaxa podle typu onemocnění, pro které Vám je předepsán. Viz bod 3.
- léčivé přípravky, které zabraňují vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu (například takrolimus, cyklosporin)
- kombinovaný přípravek obsahující glekaprevir a pibrentasvir (antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C)
- protizánětlivé léčivé přípravky a léčivé přípravky proti bolesti (např. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak)
- 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 (dvě antibiotika)
- protivirové léčivé přípravky k léčbě AIDS (např. ritonavir)
- určité léčivé přípravky k léčbě epilepsie (např. karbamazepin, fenytoin)

### Těhotenství a kojení

Vliv přípravku Pradaxa na těhotenství a nenarozené dítě není znám. V těhotenství nemáte tento léčivý přípravek užívat, pokud Vám lékař nesdělí, že je to bezpečné. Ženy v plodném věku se během léčby přípravkem Pradaxa mají vyhnout otěhotnění.

Během léčby přípravkem Pradaxa nemáte kojit.

### Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Pradaxa nemá žádné známé účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### 3. Jak se přípravek Pradaxa užívá

Tobolky přípravku Pradaxa lze použít u dospělých a u dětí starších než 8 let, které jsou schopné spolknout tobolky vcelku. K léčbě dětí mladších než 8 let jsou k dispozici jiné lékové formy vhodné pro tuto věkovou kategorii.

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:**

Předcházení 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 předcházení opakovanému 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 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** jedné tobolky o síle 110 mg, protože u Vás může být zvýšené riziko krvácení.

Jestliže je u Vás **případné vyšší riziko krvácení**, může se Váš lékař rozhodnout předepsat Vám dávku 220 mg užívanou ve formě **jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně**.

Tento léčivý přípravek můžete dále užívat, pokud má být Váš srdeční rytmus vrácen k normálu výkonem zvaným kardioverze nebo výkonem zvaným katetrizační ablace u fibrilace síní. Užívejte přípravek Pradaxa podle pokynů svého lékaře.

Pokud Vám byl do cévy výkonem zvaným perkutánní koronární intervence se zavedením stentu zaveden zdravotnický prostředek (stent) k udržení průchodnosti cévy, můžete být dále léčen(a) přípravkem Pradaxa, až si Váš lékař ověří, že bylo dosaženo normální kontroly srážení krve. Užívejte přípravek Pradaxa podle pokynů svého lékaře.

Léčba krevních sraženin a předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin u dětí


Přípravek Pradaxa se má užívat dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Interval mezi dávkami má být co nejbližší 12 hodinám.

Doporučená dávka závisí na věku a tělesné hmotnosti. Správnou dávku Vám doporučí lékař. V průběhu léčby Vám lékař může dávku upravit. Užívejte dále všechny ostatní léky, pokud Vám lékař neřekne, že některé máte přestat užívat.

Jedna dávka přípravku Pradaxa v miligramech (mg), která se má užít dvakrát denně, podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v rocích:



	Věk v rocích									
	8 až < 9	9 až < 10	10 až < 11	11 až < 12	12 až < 13	13 až < 14	14 až < 15	15 až < 16	16 až < 17	17 až < 18
Tělesná hmotnost [kg]	> 81	300 mg jako dvě tobolky 150 mg <i>nebo</i> čtyři tobolky 75 mg								
	71 až < 81									
	61 až < 71									
	51 až < 61	260 mg jako jedna tobolka 110 mg plus jedna tobolka 150 mg <i>nebo</i> jedna tobolka 110 mg plus dvě tobolky 75 mg								
	41 až < 51	220 mg jako dvě tobolky 110 mg								
	31 až < 41	185 mg jako jedna tobolka 75 mg plus jedna tobolka 110 mg								
	26 až < 31	150 mg jako jedna tobolka 150 mg <i>nebo</i> dvě tobolky 75 mg								
	21 až < 26	Jedna tobolka 110 mg								
	16 až < 21									
	13 až < 16	Jedna tobolka 110 mg								
	11 až < 13									

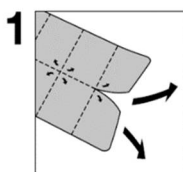
 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

### Jak se přípravek Pradaxa užívá

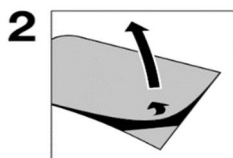
Přípravek Pradaxa může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Tobolku je třeba spolknout celou a zapít sklenicí vody, aby se zajistil přesun tobolky do žaludku. Tobolku nelámejte, nekousejte ani nevysypávejte obsah tobolky, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.

### Návod na otevření blistrů

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.

## Návod pro lahvičku

- Pro otevření stlačte víčko a otočte jím.
- Po vyjmutí tobolky nasadte víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřete, ihned jakmile užijete svou dávku léku.

## Změna antikoagulační léčby

Neměňte svou antikoagulační léčbu bez příslušných pokynů lékaře.

## Jestliže jste užil(a) více přípravku Pradaxa, než jste měl(a)

Příliš velká dávka tohoto léčivého přípravku zvyšuje riziko krvácení. Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud jste užil(a) příliš mnoho tobolek. K dispozici jsou specifické možnosti léčby.

## 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 tohoto léčivého přípravku bez předchozí rady se svým lékařem, protože by mohlo být vyšší riziko vzniku krevní sraženiny, pokud léčbu ukončíte předčasně. Pokud se u Vás objeví po užití přípravku Pradaxa poruchy trávení, kontaktujte svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pradaxa ovlivňuje srážení krve, a proto většina nežádoucích účinků souvisí s příznaky, jako jsou podlitiny nebo krvácení. Může se vyskytnout závažné nebo významné krvácení, které představuje nejzávažnější nežádoucí účinek, a bez ohledu na místo, kde k němu došlo, 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.

Možné nežádoucí účinky uvedené níže jsou seskupeny podle toho, s jakou pravděpodobností nastávají.

### Předcházení 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 do růžova či do červena) nebo pod kůži
- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- 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, z 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
- Žaludeční vřed nebo vřed střeva (včetně jícnového vředu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Zvracení
- Potíže při polykání
- Neobvyklé hodnoty výsledků laboratorních testů jaterní funkce

Vzácné (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 1 000):

- Krvácení může nastat do kloubu, z chirurgického řezu, při poranění, z místa vstupu injekce nebo katétru 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 krvinek
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí v důsledku onemocnění jater nebo krve

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Potíže s dechem nebo sípání
- Pokles počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi) nebo dokonce jejich nepřítomnost/nedostatek
- Vypadávání vlasů

V klinickém hodnocení 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 předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin v žilách nohou a/nebo plic

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Krvácení může nastat z nosu, do žaludku nebo do střeva, z konečníku, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč do růžova či do červena) 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
- Žaludeční vřed nebo vřed střeva (včetně jícnového vředu)
- Zánět jícnu a žaludku
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Nevolnost
- Zvracení
- Bolest břicha nebo žaludku
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Neobvyklé hodnoty výsledků laboratorních testů jaterní funkce
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů

Vzácné (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 1 000):

- Krvácení může nastat z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo katétru do žíly nebo může jít o krvácení 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 polykání

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Potíže s dechem nebo sípání
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Pokles podílu krvinek
- Pokles počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi) nebo dokonce jejich nepřítomnost/nedostatek
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí v důsledku onemocnění jater nebo krve
- Vypadávání vlasů

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.

#### Léčba krevních sraženin a předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin u dětí

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Kožní vyrážka nápadná svědicími tmavočervenými vyvýšeninami kůže, způsobenými alergickou reakcí
- Náhlé kožní změny, které ovlivňují barvu a vzhled kůže
- Vznik krevního výronu
- Krvácení z nosu
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Zvracení
- Nevolnost
- Častá řídká nebo tekutá stolice

- Poruchy trávení
- Vypadávání vlasů
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- Pokles počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi)
- Krvácení může nastat do žaludku nebo do střeva, z mozku, z konečníku, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč do růžova či do červena) nebo pod kůži
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Pokles podílu krvinek
- Svědění
- Vykašlávání krve nebo krví zbarveného hlenu
- Bolest břicha nebo žaludku
- Zánět jícnu a žaludku
- Alergická reakce
- Potíže při polykání
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí v důsledku onemocnění jater nebo krve

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi)
- Závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí
- Závažná alergická reakce projevující se otokem obličeje nebo krku
- Potíže s dechem nebo sípání
- Krvácení
- Krvácení může nastat do kloubu nebo při poranění, z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo katétru do žíly
- Krvácení může nastat z hemoroidů
- Žaludeční vřed nebo vřed střeva (včetně jícnového vředu)
- Neobvyklé hodnoty výsledků laboratorních testů jaterní funkce

#### **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 „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

**Blistr:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**Lahvička:** Po otevření je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců. Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Pradaxa obsahuje

- Léčivou látkou je dabigatranum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatium 150 mg (ve formě mesilátu).
- Pomocnými látkami jsou kyselina vinná, arabská klovatina, hypromelosa, dimetikon 350, mastek a hypromelosa.
- Obal tobolky obsahuje karagenan, chlorid draselný, oxid titaničitý, indigokarmín a hypromelosu.
- Černý potiskový inkoust obsahuje šelak, černý oxid železitý a hydroxid draselný.

### Jak Pradaxa vypadá a co obsahuje toto balení

Pradaxa 150 mg jsou tvrdé tobolky (přibližně 22 x 8 mm) s neprůhledným víčkem světle modré barvy a neprůhledným tělem bílé barvy. Víčko tvrdé tobolky je potištěné logem firmy Boehringer Ingelheim, tělo nápisem „R150“.

Tento léčivý přípravek je dodáván v baleních obsahujících 10 x 1, 30 x 1 nebo 60 x 1 tvrdou tobolku, ve vícenásobných baleních obsahujících 3 krabičky s 60 x 1 tvrdou tobolkou (180 tvrdých tobolek) nebo ve vícenásobných baleních obsahujících 2 krabičky s 50 x 1 tvrdou 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.

Tento léčivý přípravek je také dodáván v polypropylenových (plastových) lahvičkách obsahujících 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

### Výrobce

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

a

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paříž  
Francie

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**

Борингер 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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**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 Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, 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

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**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

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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 pacienta**

Pradaxa 20 mg potahované granule  
Pradaxa 30 mg potahované granule  
Pradaxa 40 mg potahované granule  
Pradaxa 50 mg potahované granule  
Pradaxa 110 mg potahované granule  
Pradaxa 150 mg potahované granule  
dabigatranum etexilatum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne 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 lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte 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 Vaše dítě začne 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 obsahuje léčivou látku dabigatran-etexilát a patří do skupiny léků označovaných jako antikoagulantia. Účinkuje tak, že zablokuje látku, která se v těle účastní na tvorbě krevních sraženin.

Pradaxa se používá u dětí k léčbě krevních sraženin a k předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Pradaxa užívat**

##### **Neužívejte přípravek Pradaxa**

- jestliže je Vaše dítě alergické na dabigatran-etexilát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže má Vaše dítě významně sníženou funkci ledvin.
- jestliže Vaše dítě v současnosti krvácí.
- jestliže Vaše dítě má onemocnění některého tělesného orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku, nedávná operace mozku nebo očí).
- jestliže Vaše dítě má zvýšený sklon ke krvácení. Ten může být vrozený, neznámé příčiny nebo způsobený jinými léky
- jestliže Vaše dítě užívá léky zabraňující srážení krve (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), kromě přechodu na jinou antikoagulační léčbu, nebo pokud Vaše dítě má žilní nebo tepenný katétr (hadičku), kterým je mu podáván heparin k udržení průchodnosti těchto katétrů.

- jestliže Vaše dítě trpí závažným snížením funkce jater nebo jaterním onemocněním, které by případně mohlo být příčinou úmrtí.
- jestliže Vaše dítě užívá ústy ketokonazol nebo itrakonazol, léčivé přípravky k léčbě plísňových infekcí.
- jestliže Vaše dítě užívá ústy cyklosporin, léčivý přípravek, který zabraňuje vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu.
- jestliže Vaše dítě užívá dronedaron, léčivý přípravek užívaný k léčbě abnormálního srdečního rytmu.
- jestliže Vaše dítě užívá kombinovaný přípravek obsahující glekaprevir a pibrentasvir, antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C
- jestliže Vaše dítě má umělou srdeční chlopuň, která vyžaduje trvalé ředění krve.

### Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Pradaxa Vašemu dítěti se poraďte s jeho lékařem. Možná bude také třeba se během léčby tímto léčivým přípravkem poradit s lékařem Vašeho dítěte v případě, že Vaše dítě pocítí příznaky nebo bude muset podstoupit chirurgický výkon.

**Informujte lékaře Vašeho dítěte** o všech onemocněních, kterými Vaše dítě trpí nebo která prodělalo, a to zejména o těch, která jsou uvedena v následujícím seznamu:

- jestliže Vaše dítě má zvýšené riziko krvácení, jako například:
  - jestliže se u Vašeho dítěte v nedávné době objevilo krvácení.
  - jestliže Vaše dítě během minulého měsíce podstoupilo biopsii (chirurgické vynětí tkáně).
  - jestliže Vaše dítě prodělalo těžké poranění (například zlomeninu kosti, poranění hlavy nebo jakékoli poranění vyžadující chirurgické ošetření).
  - jestliže Vaše dítě trpí zánětem jícnu nebo žaludku.
  - jestliže Vaše dítě má problémy se zpětným pronikáním žaludeční šťávy do jícnu (tzv. reflux)
  - jestliže Vaše dítě užívá léky, které mohou zvýšit riziko krvácení. Viz „Další léčivé přípravky a přípravek Pradaxa“ níže.
  - jestliže Vaše dítě užívá protizánětlivé léky, jako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam.
  - jestliže Vaše dítě trpí bakteriální endokarditidou (infekcí srdeční výstelky).
  - jestliže Vaše dítě má sníženou funkci ledvin nebo trpí dehydratací (příznaky zahrnují pocit žízně a snížené množství tmavě zbarvené (koncentrované)/zpañěné moči)
  - jestliže má Vaše dítě infekci v mozku nebo v okolních tkáních.
- jestliže Vaše dítě prodělalo srdeční příhodu (infarkt myokardu) nebo byl u Vašeho dítěte diagnostikován stav, který zvyšuje riziko vzniku srdeční příhody.
- jestliže Vaše dítě má onemocnění jater, které způsobuje změny výsledků krevních testů. Užívání tohoto léčivého přípravku není v tomto případě doporučeno.

### Zvláštní opatrnost při užívání přípravku Pradaxa

- jestliže Vaše dítě musí podstoupit operaci:  
V tomto případě budete muset přípravek Pradaxa dočasně vysadit z důvodu zvýšeného rizika krvácení během operace a krátce po ní. Je velmi důležité, aby Vaše dítě užívalo přípravek Pradaxa před operací a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl lékař Vašeho dítěte.
- pokud operace zahrnuje zavedení katétru nebo podání injekce do páteře dítěte (např. pro epidurální nebo spinální anestezii nebo snížení bolesti):
  - Je velmi důležité, aby Vaše dítě užívalo přípravek Pradaxa před operací a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl lékař Vašeho dítěte.
  - informujte ihned lékaře Vašeho dítěte, pokud se u Vašeho dítěte po ukončení anestezie objeví necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo problémy se střevem nebo močovým měchýřem, jelikož je nutná neodkladná péče.

- při pádu Vašeho dítěte nebo zranění v průběhu léčby, zejména pokud se uhodí do hlavy, vyhledejte okamžitě lékaře. Možná bude muset být Vaše dítě lékařem vyšetřeno, protože může mít zvýšené riziko krvácení.
- jestliže víte, že Vaše dítě má onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to lékaři Vašeho dítěte, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Pradaxa**

Informujte lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat. **Zvláště je třeba, abyste informoval(a) lékaře Vašeho dítěte, než Vaše dítě užije přípravek Pradaxa, pokud užívá některý z níže uvedených léků:**

- léčivé přípravky ke snížení srážlivosti krve (např. warfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová)
- léčivé přípravky k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol, itrakonazol), pokud nejsou aplikovány pouze na kůži
- léčivé přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (např. amiodaron, dronedaron, chinidin, verapamil)
- léčivé přípravky, které zabraňují vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu (například takrolimus, cyklosporin)
- kombinovaný přípravek obsahující glekaprevir a pibrentasvir (antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C)
- protizánětlivé léčivé přípravky a léčivé přípravky proti bolesti (např. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak)
- 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 (dvě antibiotika)
- protivirové léčivé přípravky k léčbě AIDS (např. ritonavir)
- určité léčivé přípravky k léčbě epilepsie (např. karbamazepin, fenytoin)

### **Přípravek Pradaxa s jídlem a pitím**

Nezamíchejte potahované granule Pradaxa do mléka nebo měkké stravy obsahující mléčné výrobky. Tento léčivý přípravek užívejte pouze s jablečnou šťávou nebo s jedním jídlem z měkké stravy uvedené v návodu k použití na konci příbalové informace.

### **Těhotenství a kojení**

Tento léčivý přípravek je určen k použití u dětí ve věku do 12 let. Informace týkající se těhotenství a kojení nemusí být v souvislosti s léčbou Vašeho dítěte relevantní.

Vliv přípravku Pradaxa na těhotenství a nenarozené dítě není znám. Těhotná žena nemá tento léčivý přípravek užívat, pokud jí lékař nesdělí, že je to bezpečné. Ženy v plodném věku se během léčby přípravkem Pradaxa mají vyhnout otěhotnění.

Kojení má být během léčby přípravkem Pradaxa přerušeno.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Pradaxa nemá žádné známé účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### 3. Jak se přípravek Pradaxa užívá

Potahované granule přípravku Pradaxa lze používat u dětí ve věku do 12 let, jakmile jsou schopny polykat měkkou stravu. K léčbě dětí mladších 12 měsíců a dětí ve věku 8 let a starších jsou k dispozici jiné lékové formy vhodné pro příslušnou věkovou kategorii.

Vždy dítěti podávejte tento přípravek přesně podle pokynů lékaře Vašeho dítěte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem Vašeho dítěte.

Přípravek Pradaxa se má užívat dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Interval mezi dávkami má být co nejbližší 12 hodinám.

Doporučená dávka závisí na věku a tělesné hmotnosti. Lékař Vašeho dítěte určí správnou dávku pro Vaše dítě podle jeho věku a tělesné hmotnosti. Lékař Vašeho dítěte může v průběhu léčby dávku upravit. Vaše dítě musí dále užívat všechny ostatní léky, pokud Vám lékař Vašeho dítěte neřekne, že některé má přestat užívat.

Jedna dávka přípravku Pradaxa v miligramech (mg), která se má podat dvakrát denně pacientům mladším než 2,5 roku. Dávka u pacienta závisí na tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku v měsících nebo letech:

	Věk v měsících										Věk v rocích		
	0 až <1	1 až <3	3 až <4	4 až <5	5 až <6	6 až <8	8 až <9	9 až <10	10 až <11	11 až <12	1 až <1,5	1,5 až <2	2 až <2,5
21 až <26												140	180
16 až <21											110	110	140
13 až <16									80	100	100	110	140
11 až <13							70	70	80	80	80	100	100
9 až <11					50	60	60	60	60	70	70	80	80
7 až <9			40	50	50	50	50	60	60	60	60	60	70
5 až <7	20	20	40	40	40	40	50	50	50	50	50	50	
4 až <5		20	20	20	20	40	40	40					
3 až <4			20	20	20								
2,5 až <3				20									

Níže jsou uvedeny kombinace sáčků vhodné k získání jednotlivých dávek doporučených v dávkovací tabulce. Jsou možné i jiné kombinace.

20: Jeden sáček 20 mg

80: Dva sáčky 40 mg

40: Jeden sáček 40 mg

100: Dva sáčky 50 mg

50: Jeden sáček 50 mg


110: Jeden sáček 110 mg

60: Dva sáčky 30 mg

140: Jeden sáček 30 mg plus jeden sáček 110 mg

70: Jeden sáček 30 mg plus jeden sáček 40 mg

180: Jeden sáček 30 mg plus jeden sáček 150 mg

 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

Jedna dávka přípravku Pradaxa v miligramech (mg), která se má podat dvakrát denně pacientům od 2,5 roku až < 12 let. Dávka u pacienta závisí na tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku v letech:

	Věk v rocích						
	2,5 až < 4	4 až < 5	5 až < 6	6 až < 7	7 až < 9	9 až < 10	10 až < 12
> 81							330
71 až < 81					330	330	330
61 až < 71				330	330	330	330
51 až < 61			300	300	300	300	300
41 až < 51		260	260	260	260	260	260
31 až < 41	190	190	190	190	190	190	190
26 až < 31	180	180	180	180	180	180	180
21 až < 26	180	180	180	180	180	180	180
16 až < 21	140	140	140	140	140	140	140
13 až < 16	140	140	140	140	140	140	140
11 až < 13	110	110	110	110	110		
9 až < 11	80	80	80	80			
7 až < 9	70						

Níže jsou uvedeny kombinace sáčků vhodné k získání jednotlivých dávek doporučených v dávkovací tabulce. Jsou možné i jiné kombinace.


70: Jeden sáček 30 mg plus jeden sáček 40 mg      190: Jeden sáček 40 mg plus jeden sáček 150 mg

80: Dva sáčky 40 mg      260: Jeden sáček 110 mg plus jeden sáček 150 mg

110: Jeden sáček 110 mg      300: Dva sáčky 150 mg

140: Jeden sáček 30 mg plus jeden sáček 110 mg      330: Tři sáčky 110 mg

180: Jeden sáček 30 mg plus jeden sáček 150 mg

 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

### Způsob a cesta podání

Tento léčivý přípravek se podává s jablečnou šťávou nebo s jedním jídlem z měkké stravy uvedené v návodu k použití. Nezamíchejte tento léčivý přípravek do mléka nebo měkké stravy obsahující mléčné výrobky.

**Podrobné pokyny k použití tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě „Návod k použití“ na konci příbalové informace.**

### Změna antikoagulační léčby

Neměňte antikoagulační léčbu Vašeho dítěte bez příslušných pokynů jeho lékaře.

### **Jestliže jste podal(a) více přípravku Pradaxa, než jste měl(a)**

Příliš velká dávka tohoto léčivého přípravku zvyšuje riziko krvácení. Kontaktujte ihned lékaře Vašeho dítěte, pokud jste dítěti podal(a) příliš velkou dávku. K dispozici jsou specifické možnosti léčby.

### **Jestliže jste zapomněl(a) Vašemu dítěti podat přípravek Pradaxa**

Zapomenutou dávku lze dítěti podat 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 byla dítěti podána pouze část dávky, nesnažte se mu ve stejné době podat druhou dávku.

Druhous dávku podejte, jak je naplánována, přibližně za 12 hodin.

### **Jestliže jste dítěti přestal(a) podávat přípravek Pradaxa**

Podávejte přípravek Pradaxa přesně tak, jak byl předepsán. Neukončujte podávání tohoto léčivého přípravku bez předchozí rady s lékařem Vašeho dítěte, protože pokud léčbu ukončíte předčasně, mohlo by se zvýšit riziko vzniku krevní sraženiny. Pokud se u Vašeho dítěte objeví po podání přípravku Pradaxa poruchy trávení, kontaktujte lékaře Vašeho dítěte.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte 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 souvisí s příznaky, jako jsou podlitiny nebo krvácení. Může se vyskytnout závažné nebo významné krvácení, které představuje nejzávažnější nežádoucí účinek, a bez ohledu na místo, kde k němu došlo, může toto krvácení vést k poškození zdraví, ohrožení na životě nebo dokonce k úmrtí. V některých případech tato krvácení nemusí být zjevná.

Jestliže u Vašeho dítěte 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 Vašeho dítěte. Lékař Vašeho dítěte může rozhodnout o podrobnějším sledování nebo změnit léčbu Vašeho dítěte.

Informujte ihned lékaře Vašeho dítěte, pokud se u Vašeho dítěte objeví závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí.

Možné nežádoucí účinky uvedené níže jsou seskupeny podle toho, s jakou pravděpodobností nastávají.

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Kožní vyrážka nápadná svědicími tmavočervenými vyvýšeninami kůže, způsobenými alergickou reakcí
- Náhlé kožní změny, které ovlivňují barvu a vzhled kůže
- Vznik krevního výronu
- Krvácení z nosu
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Zvracení
- Nevolnost

- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Poruchy trávení
- Vypadávání vlasů
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- Pokles počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi)
- Krvácení může nastat do žaludku nebo do střeva, z mozku, z konečníku, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč do růžova či do červena) nebo pod kůži
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Pokles podílu krvinek
- Svědění
- Vykašlávání krve nebo krví zbarveného hlenu
- Bolest břicha nebo žaludku
- Zánět jícnu a žaludku
- Alergická reakce
- Potíže při polykání
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí v důsledku onemocnění jater nebo krve

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi)
- Závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí
- Závažná alergická reakce projevující se otokem obličeje nebo krku
- Potíže s dechem nebo sípání
- Krvácení
- Krvácení může nastat do kloubu nebo při poranění, z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo katétru do žíly
- Krvácení může nastat z hemoroidů
- Žaludeční vřed nebo vřed střeva (včetně jícnového vředu)
- Neobvyklé hodnoty výsledků laboratorních testů jaterní funkce

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte 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 za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevírejte hliníkový obal obsahující sáčky s potahovanými granulemi přípravku Pradaxa dříve, než před prvním použitím, aby byly granule chráněny před vlhkostí.

Jakmile je hliníkový obal obsahující sáčky s potahovanými granulemi a vysoušedlem otevřen, musí být léčivý přípravek spotřebován do 6 měsíců. Otevřený sáček nesmí být uchováván a musí být použit okamžitě po otevření.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Pradaxa obsahuje

- Léčivou látkou je dabigatranum. Jeden sáček potahovaných granulí přípravku Pradaxa 20 mg obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 20 mg (ve formě mesilátu).
- Léčivou látkou je dabigatranum. Jeden sáček potahovaných granulí přípravku Pradaxa 30 mg obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 30 mg (ve formě mesilátu).
- Léčivou látkou je dabigatranum. Jeden sáček potahovaných granulí přípravku Pradaxa 40 mg obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 40 mg (ve formě mesilátu).
- Léčivou látkou je dabigatranum. Jeden sáček potahovaných granulí přípravku Pradaxa 50 mg obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 50 mg (ve formě mesilátu).
- Léčivou látkou je dabigatranum. Jeden sáček potahovaných granulí přípravku Pradaxa 110 mg obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 110 mg (ve formě mesilátu).
- Léčivou látkou je dabigatranum. Jeden sáček potahovaných granulí přípravku Pradaxa 150 mg obsahuje potahované granule s dabigatranum etexilatum 150 mg (ve formě mesilátu).
  
- Pomocnými látkami jsou kyselina vinná, arabská klovatina, hypromelosa, dimetikon 350, mastek a hypromelosa.

### Jak Pradaxa vypadá a co obsahuje toto balení

Sáčky s potahovanými granulemi přípravku Pradaxa obsahují nažloutlé potahované granule.

Jeden hliníkový obal tohoto léčivého přípravku obsahuje 60 hliníkových sáčků stříbrné barvy s potahovanými granulemi přípravku Pradaxa a vysoušedlem (označeným „DO NOT EAT“ s piktogramem a nápisem „SILICA GEL“).

### Držitel rozhodnutí o registraci

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

### Výrobce

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
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**

Борингер 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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**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 Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, 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

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**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

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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/>

## Návod k použití

Nepodávejte přípravek Pradaxa

- injekční stříkačkou ani výživovými sondami
- s jinými než měkkými potravinami nebo s jablečnou šťávou, jak je uvedeno níže

Potahované granule přípravku Pradaxa podávejte s měkkými potravinami nebo s jablečnou šťávou. Návod je uveden níže v bodě A) pro měkké potraviny a v bodě B) pro jablečnou šťávu.

Připravený léčivý přípravek se má podávat před jídlem, aby bylo zajištěno, že pacient dostane plnou dávku.

Připravený léčivý přípravek podávejte pacientovi okamžitě nebo do 30 minut po smíchání. Tento léčivý přípravek nepodávejte, pokud byl v kontaktu s potravinami nebo s jablečnou šťávou déle než 30 minut.

V případě, že nebyla podána úplná dávka připraveného léčivého přípravku, nepodávejte druhou dávku a vyčkejte do doby, kdy má být podána další dávka.

### A) Podání potahovaných granulí přípravku Pradaxa s měkkými potravinami

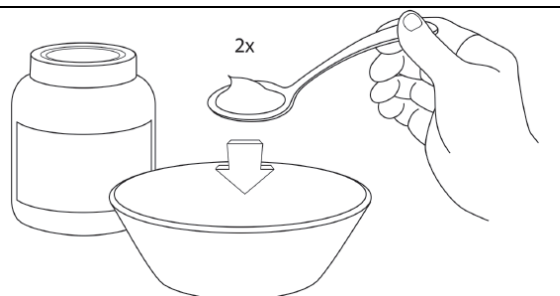
Potraviny mají mít před smícháním s potahovanými granulemi pokojovou teplotu. Léčivý přípravek může být podán s jednou z těchto měkkých potravin:

- Dětské rýžové cereálie připravené s vodou
- Rozmačkaná mrkev
- Jablečné pyré (podání s jablečnou šťávou viz bod B))
- Rozmačkaný banán

Nepoužívejte měkké potraviny obsahující mléčné výrobky.

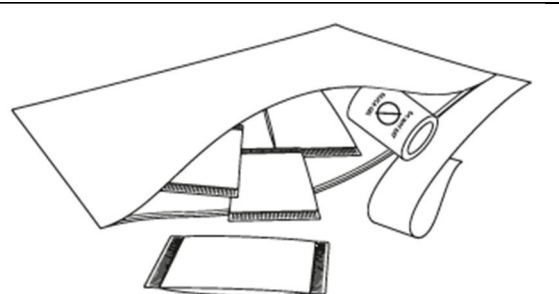
#### 1. krok – Příprava hrnku nebo misky


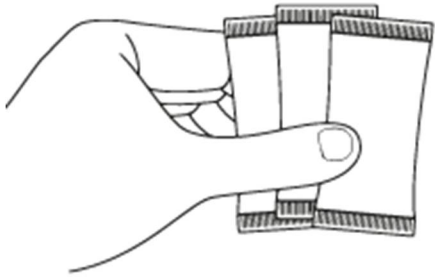
- Přeneste dvě čajové lžičky měkké potraviny do malého hrnku nebo misky.



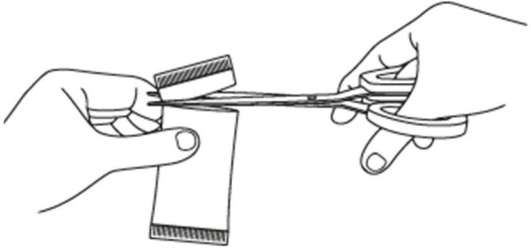
#### 2. krok – Vyjmutí sáčku (sáčků)

- Při prvním otevření otevřete stříbrný hliníkový obal tak, že jej nahoře rozstříhnete nůžkami. Hliníkový obal obsahuje 60 sáčků stříbrné barvy (léčivý přípravek) a vysoušedlo s označením „DO NOT EAT“ s piktogramem a nápisem „SILICA GEL“.




<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sáček s vysoušedlem neotevírejte ani jej nepožívejte.</li> </ul>	 <p><b>VYSOUŠEDLO NEKONZUMUJTE</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vyjměte potřebný počet sáčků s potahovanými granulemi přípravku Pradaxa, podle předepsané dávky.</li> <li>• Nepoužité sáčky vložte zpět do hliníkového obalu.</li> </ul>	


### 3. krok – Otevření sáčku (sáčků)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vezměte sáček obsahující potahované granule přípravku Pradaxa.</li> <li>• Klepněte sáčkem o stůl, aby se jeho obsah usadil na dně.</li> <li>• Držte sáček ve svislé poloze.</li> <li>• Otevřete sáček tak, že jej nahoře rozstříhnete nůžkami.</li> </ul>	
--	---

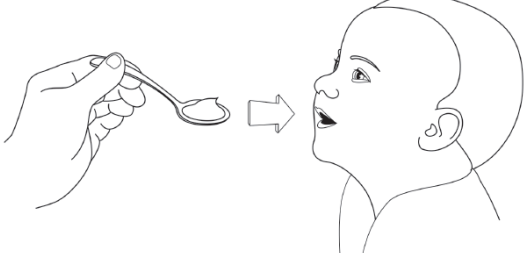
### 4. krok – Vysypání obsahu sáčku (sáčků)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysypejte celý obsah sáčku do malého hrnku nebo misky s měkkou potravinou.</li> <li>• Je-li potřeba více než jeden sáček, opakujte 3. a 4. krok.</li> </ul>	
--	--

5. krok – Míchejte měkkou potravinu, aby se smíchala s potahovanými granulemi

<ul style="list-style-type: none"><li>• Míchejte měkkou potravinu lžicí na krmení, aby se potahované granule důkladně smíchaly s měkkou potravinou.</li></ul>	
---	--

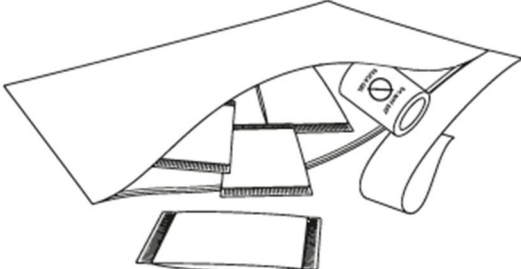

6. krok – Podání měkké potraviny

<ul style="list-style-type: none"><li>• Měkkou potravinu s potahovanými granulemi podejte okamžitě pacientovi lžicí na krmení.</li><li>• Ujistěte se, že byla podána všechna měkká potravina.</li></ul>	
---	--

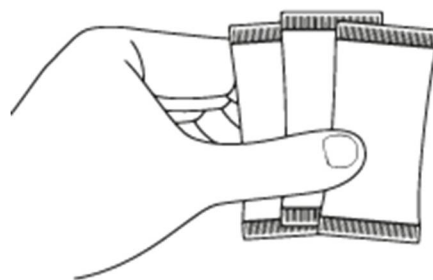
**B) Podání potahovaných granulí Pradaxa s jablečnou šťávou**

1. krok – Příprava hrnku s jablečnou šťávou před dalším krokem

2. krok – Vyjmutí sáčku (sáčků)

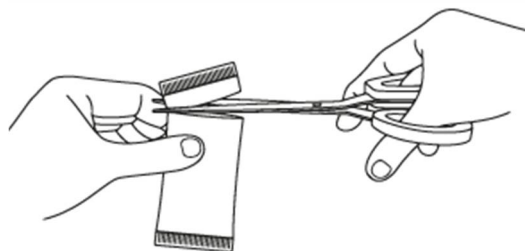
<ul style="list-style-type: none"><li>• Při prvním otevření otevřete stříbrný hliníkový obal tak, že jej nahoře rozstříhnete nůžkami. Hliníkový obal obsahuje 60 sáčků stříbrné barvy (léčivý přípravek) a vysoušedlo s označením „DO NOT EAT“ s piktogramem a nápisem „SILICA GEL“.</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sáček s vysoušedlem neotevírejte ani jej nepožívejte.</li></ul>	 <p><b>VYSOUŠEDLO NEKONZUMUJTE</b></p>

- Vyjměte potřebný počet sáčků s potahovanými granulemi Pradaxa, podle předepsané dávky.
- Nepoužité sáčky vložte zpět do hliníkového obalu.



### 3. krok – Otevření sáčku (sáčků)

- Vezměte sáček obsahující potahované granule Pradaxa.
- Klepněte sáčkem o stůl, aby se jeho obsah usadil na dně.
- Držte sáček ve svislé poloze.
- Otevřete sáček tak, že jej nahoře rozstříhnete nůžkami.



### 4. krok – Podání potahovaných granulí přípravku Pradaxa s jablečnou šťávou

- Podejte všechny potahované granule přímo ze sáčku anebo lžicí na krmení do úst dítěte a nabídněte dítěti tolik jablečné šťávy, aby mohlo spolknout potahované granule.
- Prohlédněte ústa dítěte, a ujistěte se, že spolkl všechny potahované granule.
- Volitelně: Pokud jsou potahované granule přípravku Pradaxa smíchány v hrnku s jablečnou šťávou, začněte malým množstvím jablečné šťávy (které Vaše dítě pravděpodobně vypije všechno) a ujistěte se, že spolkl všechny potahované granule. Pokud se potahované granule přilepily na hrnek, přidejte další malé množství jablečné šťávy a podejte je znovu dítěti. Opakujte, dokud hrnek nezůstane bez přilepených potahovaných granulí.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Pradaxa 6,25 mg/ml prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok dabigatranum etexilatum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne 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 lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte 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 Vaše dítě začne 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 obsahuje léčivou látku dabigatran-etexilát a patří do skupiny léků označovaných jako antikoagulantia. Účinkuje tak, že zablokuje látku, která se v těle účastní na tvorbě krevních sraženin.

Pradaxa se používá u dětí k léčbě krevních sraženin a k předcházení opakovanému vzniku krevních sraženin.

Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok se nemá používat u dětí ve věku 1 rok nebo starších.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Pradaxa užívat**

##### **Neužívejte přípravek Pradaxa**

- jestliže je Vaše dítě alergické na dabigatran-etexilát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže má Vaše dítě významně sníženou funkci ledvin.
- jestliže Vaše dítě v současnosti krvácí.
- jestliže Vaše dítě má onemocnění některého tělesného orgánu, které zvyšuje riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku, nedávná operace mozku nebo očí).
- jestliže Vaše dítě má zvýšený sklon ke krvácení. Ten může být vrozený, neznámé příčiny nebo způsobený jinými léky
- jestliže Vaše dítě užívá léky zabraňující srážení krve (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), kromě přechodu na jinou antikoagulační léčbu, nebo pokud Vaše dítě má žilní nebo tepenný katétr (hadičku), kterým je mu podáván heparin k udržení průchodnosti těchto katétrů.
- jestliže Vaše dítě trpí závažným snížením funkce jater nebo jaterním onemocněním, které by případně mohlo být příčinou úmrtí.

- jestliže Vaše dítě užívá ústy ketokonazol nebo itrakonazol, léčivé přípravky k léčbě plísnových infekcí.
- jestliže Vaše dítě užívá ústy cyklosporin, léčivý přípravek, který zabraňuje vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu.
- jestliže Vaše dítě užívá dronedaron, léčivý přípravek užívaný k léčbě abnormálního srdečního rytmu.
- jestliže Vaše dítě užívá kombinovaný přípravek obsahující glekaprevir a pibrentasvir, antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C
- jestliže Vaše dítě má umělou srdeční chlopuň, která vyžaduje trvalé ředění krve.

### Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Pradaxa Vašemu dítěti se poraďte s jeho lékařem. Možná bude také třeba se během léčby tímto léčivým přípravkem poradit s lékařem Vašeho dítěte v případě, že Vaše dítě pocítí příznaky nebo bude muset podstoupit chirurgický výkon.

**Informujte lékaře Vašeho dítěte** o všech onemocněních, kterými Vaše dítě trpí nebo která prodělalo, a to zejména o těch, která jsou uvedena v následujícím seznamu:

- jestliže Vaše dítě má zvýšené riziko krvácení, jako například:
  - jestliže se u Vašeho dítěte v nedávné době objevilo krvácení.
  - jestliže Vaše dítě během minulého měsíce podstoupilo biopsii (chirurgické vynětí tkáně).
  - jestliže Vaše dítě prodělalo těžké poranění (například zlomeninu kosti, poranění hlavy nebo jakékoli poranění vyžadující chirurgické ošetření).
  - jestliže Vaše dítě trpí zánětem jícnu nebo žaludku.
  - jestliže Vaše dítě má problémy se zpětným pronikáním žaludeční šťávy do jícnu (tzv. reflux)
  - jestliže Vaše dítě užívá léky, které mohou zvýšit riziko krvácení. Viz „Další léčivé přípravky a přípravek Pradaxa“ níže.
  - jestliže Vaše dítě užívá protizánětlivé léky, jako je diklofenak, ibuprofen, piroxikam.
  - jestliže Vaše dítě trpí bakteriální endokarditidou (infekcí srdeční výstelky).
  - jestliže Vaše dítě má sníženou funkci ledvin nebo trpí dehydratací (příznaky zahrnují pocit žízně a snížené množství tmavě zbarvené (koncentrované)/zpuštěné moči)
  - jestliže má Vaše dítě infekci v mozku nebo v okolních tkáních.
- jestliže Vaše dítě prodělalo srdeční příhodu (infarkt myokardu) nebo byl u Vašeho dítěte diagnostikován stav, který zvyšuje riziko vzniku srdeční příhody.
- jestliže Vaše dítě má onemocnění jater, které způsobuje změny výsledků krevních testů. Užívání tohoto léčivého přípravku není v tomto případě doporučeno.

### Zvláštní opatrnost při užívání přípravku Pradaxa

- jestliže Vaše dítě musí podstoupit operaci:  
V tomto případě budete muset přípravek Pradaxa dočasně vysadit z důvodu zvýšeného rizika krvácení během operace a krátce po ní. Je velmi důležité, aby Vaše dítě užívalo přípravek Pradaxa před operací a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl lékař Vašeho dítěte.
- pokud operace zahrnuje zavedení katétru nebo podání injekce do páteře dítěte (např. pro epidurální nebo spinální anestezii nebo snížení bolesti):
  - Je velmi důležité, aby Vaše dítě užívalo přípravek Pradaxa před operací a po operaci přesně v době, kdy Vám to řekl lékař Vašeho dítěte.
  - informujte ihned lékaře Vašeho dítěte, pokud se u Vašeho dítěte po ukončení anestezie objeví necitlivost nebo slabost dolních končetin nebo problémy se střevem nebo močovým měchýřem, jelikož je nutná neodkladná péče.



- při pádu Vašeho dítěte nebo zranění v průběhu léčby, zejména pokud se uhoří do hlavy, vyhledejte okamžitě lékaře. Možná bude muset být Vaše dítě lékařem vyšetřeno, protože může mít zvýšené riziko krvácení.
- jestliže víte, že Vaše dítě má onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to lékaři Vašeho dítěte, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Pradaxa**

Informujte lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat. **Zvláště je třeba, abyste informoval(a) lékaře Vašeho dítěte, než Vaše dítě užije přípravek Pradaxa, pokud užívá některý z níže uvedených léků:**

- léčivé přípravky ke snížení srážlivosti krve (např. warfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroxaban, kyselina acetylsalicylová)
- léčivé přípravky k léčbě plísnových infekcí (např. ketokonazol, itrakonazol), pokud nejsou aplikovány pouze na kůži
- léčivé přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (např. amiodaron, dronedaron, chinidin, verapamil)
- Léčivé přípravky, které zabraňují vzniku odmítavé reakce těla proti transplantovanému orgánu (například takrolimus, cyklosporin)
- kombinovaný přípravek obsahující glekaprevir a pibrentasvir (antivirový přípravek používaný k léčbě hepatitidy C)
- protizánětlivé léčivé přípravky a léčivé přípravky proti bolesti (např. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak)
- 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 (dvě antibiotika)
- protivirové léčivé přípravky k léčbě AIDS (např. ritonavir)
- určité léčivé přípravky k léčbě epilepsie (např. karbamazepin, fenytoin)

### **Těhotenství a kojení**

Tento léčivý přípravek je určen k použití u dětí ve věku do 12 měsíců. Informace týkající se těhotenství a kojení nemusí být v souvislosti s léčbou Vašeho dítěte relevantní.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento léčivý přípravek je určen k použití u dětí ve věku do 12 měsíců. Informace týkající se řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů nemusí být v souvislosti s léčbou Vašeho dítěte relevantní.

## **3. Jak se přípravek Pradaxa užívá**

Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok se má používat pouze u dětí mladších než 1 rok. K léčbě dětí ve věku 1 roku nebo starších a dospívajících jsou k dispozici jiné lékové formy vhodné pro příslušnou věkovou kategorii.


Vždy dítěti podávejte tento přípravek přesně podle pokynů lékaře Vašeho dítěte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem Vašeho dítěte.

Přípravek Pradaxa se má užívat dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Interval mezi dávkami má být co nejbližší 12 hodinám.

Doporučená dávka závisí na věku a tělesné hmotnosti. Lékař Vašeho dítěte určí správnou dávku pro Vaše dítě podle jeho věku a tělesné hmotnosti. Lékař Vašeho dítěte může v průběhu léčby dávku upravit. Vaše dítě musí dále užívat všechny ostatní léky, pokud Vám lékař Vašeho dítěte neřekne, že některé má přestat užívat.

Jedna dávka přípravku Pradaxa v mililitrech (ml), která se má užít dvakrát denně, podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v měsících:

		Věk v měsících											
		< 1	1 až < 2	2 až < 3	3 až < 4	4 až < 5	5 až < 6	6 až < 7	7 až < 8	8 až < 9	9 až < 10	10 až < 11	11 až < 12
Tělesná hmotnost [kg]	13 až < 16											12 ml	12 ml
	11 až < 13									10 ml	10 ml	10 ml	11 ml
	9 až < 11						7 ml	7 ml	8 ml	8 ml	9 ml	9 ml	9 ml
	7 až < 9				5 ml	6 ml	6 ml	7 ml	7 ml	7 ml	7 ml	8 ml	8 ml
	5 až < 7	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	6 ml	6 ml	6 ml	7 ml
	4 až < 5	2 ml	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml		
	3 až < 4	2 ml	2 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml						
	2,5 až < 3	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml	3 ml							

 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

perorální roztok [ml]	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
obsahuje dabigatran-etexilátu [mg]	12,50	18,75	25,00	31,25	37,50	43,75	50,00	56,25	62,50	68,75	75,00

### Pokyny k přípravě a podání perorálního roztoku přípravku Pradaxa

Perorální roztok přípravku Pradaxa je připraven z prášku přípravku Pradaxa, sladidla (sukralosy) a rozpouštědla. Podává se dávkovací pipetou do úst dítěte. Perorální roztok přípravku Pradaxa se nesmí smíchat s mlékem, jinými nápoji či s jídlem.

**Podrobné pokyny k přípravě perorálního roztoku a k podání dávkovací pipetou jsou uvedeny v bodě „Návod k použití“ na konci příbalové informace.**

Návod k použití obsahuje všechny kroky nezbytné ke správné přípravě tohoto léčivého přípravku a jeho podání pacientovi. Tento léčivý přípravek má připravovat lékař, zdravotní sestra nebo lékárník. Pečovatelé bez zdravotnického vzdělání mohou perorální roztok připravovat, pokud ošetřující lékař rozhodne, že je to vhodné. V takovém případě je nutné, aby byly dodržovány všechny kroky v návodu k použití.

V případě, že Vám připravený perorální roztok zajistil lékař, zdravotní sestra nebo lékárník, postupujte prosím podle 11. až 22. kroku v návodu k použití.

## **Změna antikoagulační léčby**

Neměňte antikoagulační léčbu Vašeho dítěte bez příslušných pokynů jeho lékaře.

### **Jestliže jste podal(a) více přípravku Pradaxa, než jste měl(a)**

Příliš velká dávka tohoto léčivého přípravku zvyšuje riziko krvácení. Kontaktujte ihned lékaře Vašeho dítěte, pokud jste dítěti podal(a) příliš velkou dávku. K dispozici jsou specifické možnosti léčby.

### **Jestliže jste zapomněl(a) Vašemu dítěti podat přípravek Pradaxa**

Zapomenutou dávku lze dítěti podat 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 byla dítěti podána pouze část dávky, nesnažte se mu ve stejné době podat druhou dávku.

Druhou dávku podejte, jak je naplánována, přibližně za 12 hodin.

### **Jestliže jste dítěti přestal(a) podávat přípravek Pradaxa**

Podávejte přípravek Pradaxa přesně tak, jak byl předepsán. Neukončujte podávání tohoto léčivého přípravku bez předchozí porady s lékařem Vašeho dítěte, protože pokud léčbu ukončíte předčasně, mohlo by se zvýšit riziko vzniku krevní sraženiny. Pokud se u Vašeho dítěte objeví po podání přípravku Pradaxa poruchy trávení, kontaktujte lékaře Vašeho dítěte.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte 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 souvisí s příznaky, jako jsou podlitiny nebo krvácení. Může se vyskytnout závažné nebo významné krvácení, které představuje nejzávažnější nežádoucí účinek, a bez ohledu na místo, kde k němu došlo, může toto krvácení vést k poškození zdraví, ohrožení na životě nebo dokonce k úmrtí. V některých případech tato krvácení nemusí být zjevná.

Jestliže u Vašeho dítěte 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 Vašeho dítěte. Lékař Vašeho dítěte může rozhodnout o podrobnějším sledování nebo změnit léčbu Vašeho dítěte.

Informujte ihned lékaře Vašeho dítěte, pokud se u Vašeho dítěte objeví závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí.

Možné nežádoucí účinky uvedené níže jsou seskupeny podle toho, s jakou pravděpodobností nastávají.

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- Pokles počtu červených krvinek v krvi
- Pokles počtu krevních destiček v krvi
- Kožní vyrážka nápadná svědicími tmavočervenými vyvýšeninami kůže, způsobenými alergickou reakcí
- Náhlé kožní změny, které ovlivňují barvu a vzhled kůže
- Vznik krevního výronu

- Krvácení z nosu
- Zpětný průnik žaludeční šťávy do jícnu (reflux)
- Zvracení
- Nevolnost
- Častá řídká nebo tekutá stolice
- Poruchy trávení
- Vypadávání vlasů
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- Pokles počtu bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi)
- Krvácení může nastat do žaludku nebo do střeva, z mozku, z konečníku, z penisu/pochvy nebo z močových cest (včetně krve v moči, která zbarví moč do růžova či do červena) nebo pod kůži
- Pokles množství hemoglobinu v krvi (látka obsažená v červených krvinkách)
- Pokles podílu krvinek
- Svědění
- Vykašlávání krve nebo krví zbarveného hlenu
- Bolest břicha nebo žaludku
- Zánět jícnu a žaludku
- Alergická reakce
- Potíže při polykání
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí v důsledku onemocnění jater nebo krve

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit):

- Nedostatek bílých krvinek (které pomáhají v boji s infekcemi)
- Závažná alergická reakce projevující se dýchacími obtížemi nebo závratí
- Závažná alergická reakce projevující se otokem obličeje nebo krku
- Potíže s dechem nebo sípání
- Krvácení
- Krvácení může nastat do kloubu nebo při poranění, z chirurgického řezu, z místa vstupu injekce nebo katétru do žíly
- Krvácení může nastat z hemoroidů
- Žaludeční vřed nebo vřed střeva (včetně jícnového vředu)
- Neobvyklé hodnoty výsledků laboratorních testů jaterní funkce

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte 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.

Tento léčivý přípravek je připraven ze tří složek, které mohou mít různé datum použitelnosti. Nepřipravujte a nepoužívejte tento přípravek po uplynutí nejkratší doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Povšimněte si, že některé složky mohou mít pozdější datum použitelnosti. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Jakmile je hliníkový obal obsahující sáčky s práškem přípravku Pradaxa pro perorální roztok a vysoušedlem otevřen, musí být léčivý přípravek spotřebován do 4 měsíců. Otevřený sáček nesmí být uchováván a musí být použit okamžitě po otevření.

Po přípravě může být perorální roztok uchováván v lahvičce při teplotě 2 - 8 °C (v chladničce) po dobu až 18 hodin, nebo v případě potřeby při pokojové teplotě (20 - 25 °C) po dobu až 2 hodin. Lahvičky musí být uchovávány ve svislé poloze.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Pradaxa obsahuje**

- Léčivou látkou je dabigatranum. Jeden ml připraveného perorálního roztoku obsahuje dabigatranum etexilatatum 6,25 mg (ve formě dabigatranu etexilati mesilas).
- Dalšími složkami prášku pro perorální roztok přípravku Pradaxa jsou manitol a hyprolosa.
- Rozpouštědlo pro perorální roztok přípravku Pradaxa obsahuje kyselinu vinnou, kyselinu chlorovodíkovou (k úpravě pH) a čistou vodu.
- Sáčky se sukralosou obsahují sukralosu.

### **Jak Pradaxa vypadá a co obsahuje toto balení**

Pradaxa prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok se dodává jako několik složek k přípravě roztoku v sadě, která obsahuje:

- 1 krabičku obsahující prášek pro perorální roztok přípravku Pradaxa. Jeden hliníkový obal obsahuje 30 hliníkových sáčků a také vysoušedlo (označené „DO NOT EAT“ s piktogramem a nápisem „SILICA GEL“). Jeden sáček obsahuje 180,4 mg prášku pro perorální roztok. Prášek přípravku Pradaxa pro perorální roztok je nažloutlý až bílý prášek.
- 30 krabiček označených jako balení pro přípravu jednotlivé dávky. Jedno balení obsahuje jeden bílý hliníkový sáček se 70 mg prášku sukralosy (bílý až bělavý prášek), jednu skleněnou lahvičku jantarové barvy se šroubovacím uzávěrem s 28 ml rozpouštědla pro přípravu perorálního roztoku (čirý bezbarvý roztok), dvě dávkovací pipety (12 ml) a jeden adaptér na lahvičku.

Přibalené dávkovací pipety (CE 0124) a adaptér (CE) jsou zdravotnické prostředky. Jedna 12ml dávkovací pipeta s vytištěnou stupnicí od 0 do 12 ml se stupni po 0,25 ml.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

### **Výrobce**

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstr. 1 und 2  
73614 Schorndorf  
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**

Борингер 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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**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 Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, 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

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**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

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**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/>

## Návod k použití

### Pradaxa 6,25 mg/ml prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok

Před použitím si přečtěte návod k použití



Dostal(a) jste sadu pro perorální roztok obsahující 30 balení pro přípravu jednotlivé dávky a jeden hliníkový obal obsahující 30 sáčků stříbrné barvy. Jeden sáček stříbrné barvy obsahuje nažloutlý až bílý prášek (léčivý přípravek) k přípravě perorálního roztoku. Hliníkový obal obsahuje také vysoušedlo (označené „DO NOT EAT“ s piktogramem a nápisem „SILICA GEL“), aby byl léčivý přípravek uchováván suchý.

Návod k použití obsahuje všechny kroky nezbytné ke správné přípravě perorálního roztoku a jeho podání pacientovi. Perorální roztok přípravku Pradaxa má připravovat lékař, zdravotní sestra nebo lékárník. Pečovatelé bez zdravotnického vzdělání mohou perorální roztok připravovat, pokud ošetřující lékař rozhodne, že je to vhodné. Je nutné, aby byly dodržovány všechny kroky v návodu k použití. V případě, že Vám připravený perorální roztok zajistil lékař, zdravotní sestra nebo lékárník, postupujte prosím podle 11. až 22. kroku.

Připravený perorální roztok můžete ponechat při pokojové teplotě po dobu 2 hodin, nebo v chladničce po dobu 18 hodin. Podávejte dvě dávky denně s intervalem mezi dávkami co nejbližším 12 hodinám.

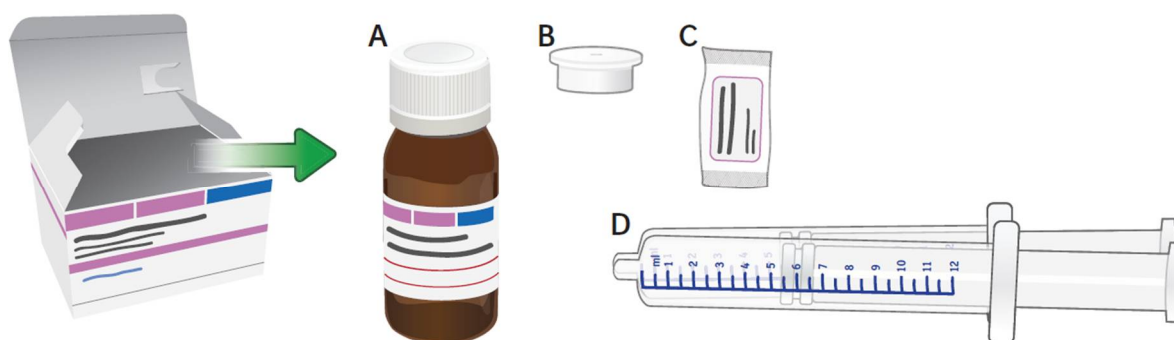
### Pomocný materiál pro přípravu léčivého přípravku

K přípravě léčivého přípravku budete potřebovat následující pomocný materiál obsažený v každém balení pro přípravu jednotlivé dávky:

- A. Jednu lahvičku obsahující 28 ml rozpouštědla.
- B. Adaptér na pipetu.
- C. Bílý sáček (se sukralosou) obsahující sladidlo.
- D. 2 dávkovací pipety (12 ml).



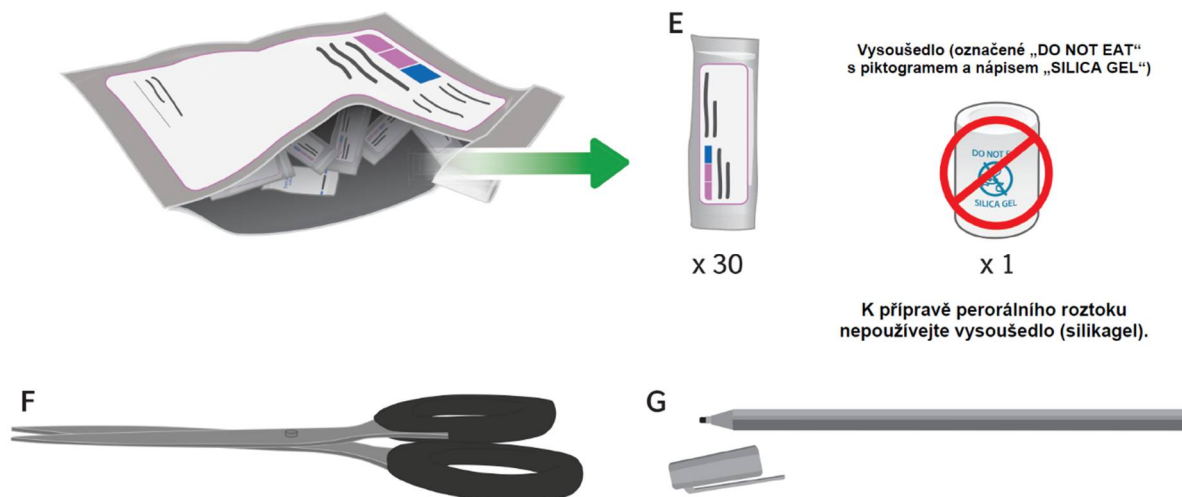
Dávkovací pipety po použití zlikvidujte (jsou pouze na jedno použití).





Budete potřebovat následující další pomocný materiál, který není obsažen v každém balení pro přípravu jednotlivé dávky.

- E. Stříbrný sáček (s dabigatran-etexilátem) obsahující prášek (léčivý přípravek) vložený do hliníkového obalu.
- F. Nůžky (nejsou součástí balení).
- G. Pero (není součástí balení).



## Upozornění a opatření

**Před přípravou léčivého přípravku si přečtete všechna upozornění a opatření.**



### Upozornění

- Přípravený perorální roztok uchovávejte v lahvičce **po dobu až 18 hodin v chladničce** při teplotě 2 °C až 8 °C. V případě potřeby může být perorální roztok uchováván **po dobu maximálně 2 hodin při pokojové teplotě** (20 °C až 25 °C).
- **Po 18 hodinách** všechen nevyužitý perorální roztok, který zůstal v lahvičce, bezpečně zlikvidujte.
- Perorální roztok **nepřipravujte** s jinou tekutinou, než je rozpouštědlo dodané v sadě.
- Přípravený perorální roztok **nesmíchejte** s mlékem, s jinými nápoji, s dětskou výživou či s jinými druhy jídla.
- K odměření a podání dávky tohoto léčivého přípravku **nepoužívejte** jiné odměrky než dávkovací pipety dodávané v sadě.
- Perorální roztok **nezahřívejte**.



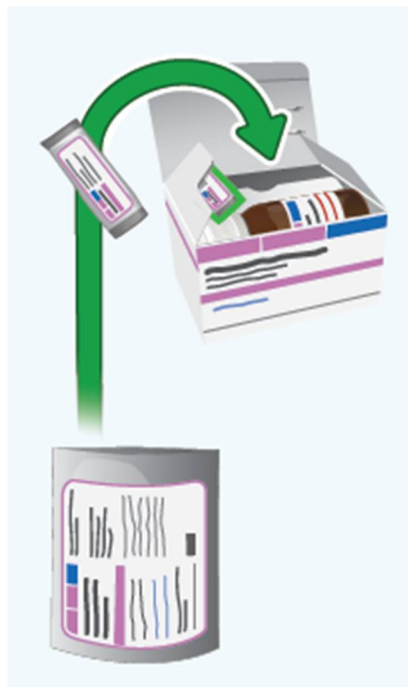
### Opatření

- Aby se předešlo podání snížené dávky léčivého přípravku, zajistěte, aby byl do lahvičky s rozpouštědlem vsypán všechen obsah stříbrného sáčku (léčivý přípravek).
- Pečlivě nastavte dávkovací pipetu na předepsanou dávku. Před podáním dávku zkontrolujte.
- Interval mezi dávkami tohoto léčivého přípravku má být co nejbližší 12 hodinám.
- Pokud z nějakého důvodu vynecháte dávku, zapomenutá dávka může být podána ještě do 6 hodin před podáním následující plánované dávky.
- Pokud vynechanou dávku nelze podat do 6 hodin před podáním následující plánované dávky, vynechanou dávku přeskočte a podejte další dávku, jak je plánována.
- **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku nebo doplnil(a) neúplnou dávku.
- **Nepoužívejte** výživové sondy.

## A Příprava perorálního roztoku

### 1 Vložte jeden stříbrný sáček (dabigatran-etexilát) do balení pro přípravu jednotlivé dávky

- A. Vložte 1 stříbrný sáček z hliníkového obalu do každého balení pro přípravu jednotlivé dávky.
- B. Obal obsahuje vysoušedlo (označené „DO NOT EAT“ s piktogramem a nápisem „SILICA GEL“) se silikagelem, aby byl obsah uchováván suchý.



### K přípravě perorálního roztoku nepoužívejte vysoušedlo.

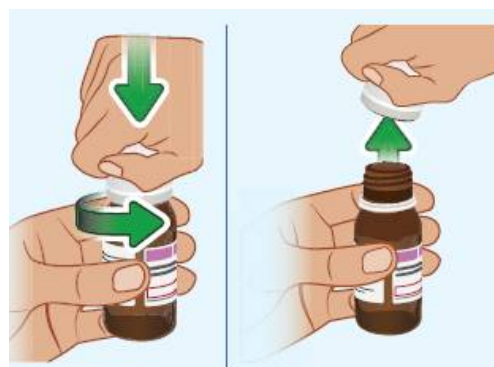
- C. Před každým použitím se ujistěte, že každé balení pro přípravu jednotlivé dávky obsahuje: 1 lahvičku, 1 stříbrný sáček (dabigatran-etexilát), 1 bílý sáček (sukralosa), 1 adaptér a 2 dávkovací pipety (12 ml).

**Pokud budete cestovat, ujistěte se, že jste před cestou provedl(a) 1. krok u všech dávek, které mají být během cesty podány.**

**Aby nedošlo k přípravě perorálního roztoku bez léčivého přípravku, doporučuje se, abyste dokončil(a) přípravu všech balení pro přípravu jednotlivých dávek se stříbrným sáčkem současně s přípravou první dávky z nové sady pro perorální roztok.**

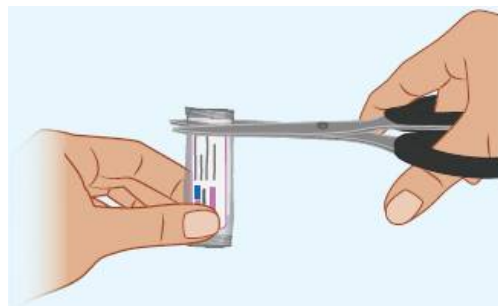
### 2 Připravte lahvičku

- D. Vyjměte lahvičku s rozpouštědlem z balení pro přípravu jednotlivé dávky.
- E. Otevřete lahvičku ve svislé poloze lak, že stisknete uzávěr s dětskou pojistkou a současně uzávěrem otočíte proti směru hodinových ručiček.
- F. Otevřenou lahvičku nechejte na stole.



**3 Otevřete stříbrný sáček (dabigafran-etexilát)**

- A. Vezměte **stříbrný sáček (s dabigafran-etexilátem)** obsahující prášek (léčivý přípravek).
- B. Klepněte stříbrným sáčkem o stůl, aby se obsah stříbrného sáčku usadil na dně.
- C. Držte stříbrný sáček ve svislé poloze.
- D. Otevřete stříbrný sáček tak, že jej nahoře rozstříhnete nůžkami.

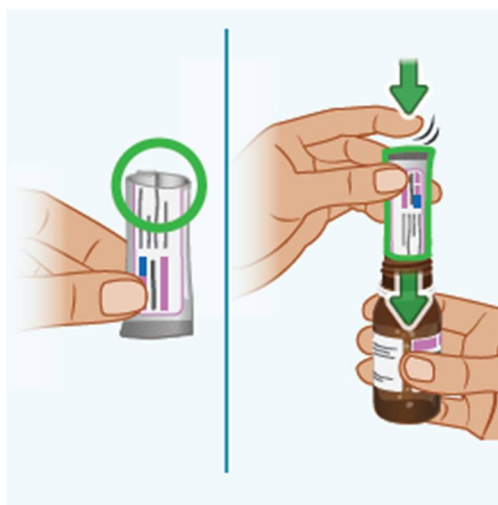


**4 Vysypejte obsah stříbrného sáčku**

- A. Držte a zmáčkněte stříbrný sáček, aby se rozevřel kruhový otvor.
- B. Opatrně vysypejte všechny obsah stříbrného sáčku (léčivý přípravek) do lahvičky a poklepávejte na sáček, až se vyprázdní.

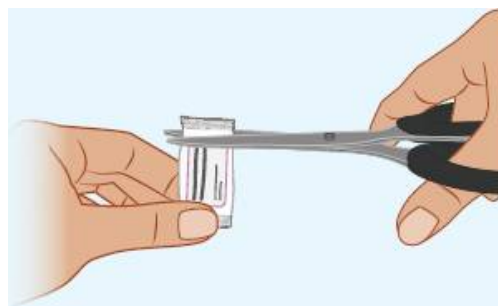


**Aby se předešlo podání snížené dávky léčivého přípravku, zajistěte, aby byl do lahvičky s rozpouštědlem vsypán všechny obsah sáčku.**



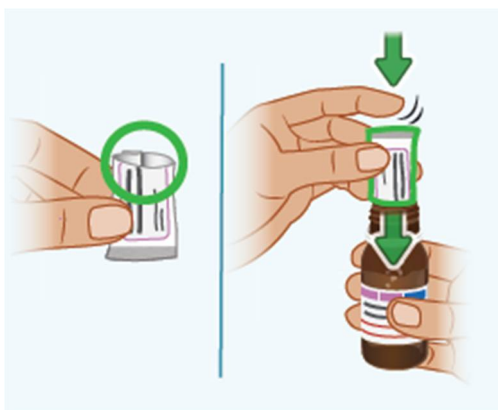
**5 Otevřete bílý sáček (sukralosa)**

- A. Vezměte bílý sáček (sukralosa) obsahující sladidlo.
- B. Klepněte bílým sáčkem o stůl, aby se obsah bílého sáčku usadil na dně.
- C. Držte bílý sáček ve svislé poloze.
- D. Otevřete bílý sáček tak, že jej nahoře rozstříhnete nůžkami.



**6 Vysypejte obsah bílého sáčku**

- A. Držte a zmáčkněte bílý sáček, aby se rozevřel kruhový otvor.
- B. Opatrně vysypejte všechny obsah bílého sáčku (sladidlo) do lahvičky a poklepávejte na sáček, až se vyprázdní.



## 7 Nasadíte adaptér

- A. S otevřenou lahvičkou na stole přidržte lahvičku jednou rukou a druhou rukou zatlačte adaptér na pipetu do otvoru lahvičky.

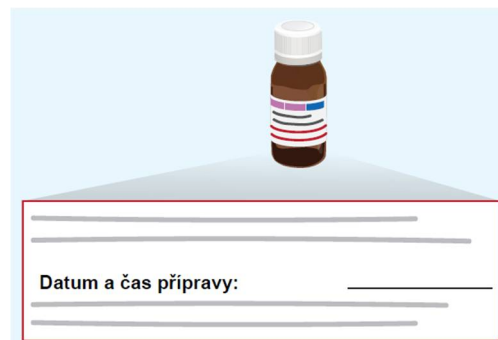


**Ujistěte se, že je adaptér úplně nasazený v hrdle lahvičky, takže jej už není možné zatlačit dál.**



## 8 Uzavřete lahvičku a na štítek napište datum a čas

- A. Lahvičku pevně uzavřete uzávěrem (otáčejte uzávěrem ve směru hodinových ručiček).
- B. Ujistěte se, že je uzávěr bezpečně upevněný, aby nedošlo k vylití léčivého přípravku.
- C. Na štítek lahvičky vedle „Datum a čas přípravy“ napište datum a čas.



## 9 Protřepávejte lahvičku, aby se léčivý přípravek rozpustil

- A. Intenzivně protřepávejte lahvičku po dobu alespoň 2 minut, aby se prášek léčivého přípravku rozpustil v roztoku. Ke změření 2 minut použijte stopky nebo hodiny.



**Protřepávání lahvičky po dobu kratší než 2 minuty by mohlo způsobit, že by v lahvičce zbyl nerozpuštěný prášek, což by vedlo ke snížené dávce léčivého přípravku.**

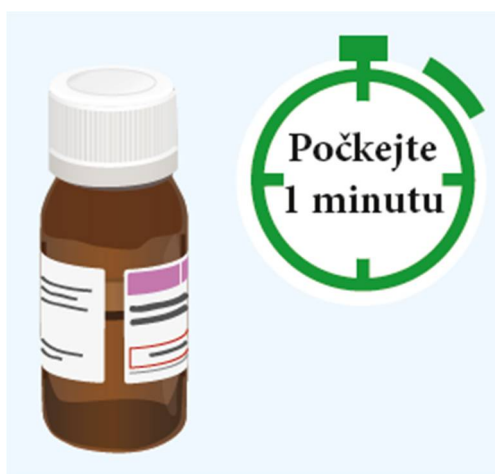


## 10 Vyčkejte po dobu 1 minuty

- A. Po protřepání lahvičky vyčkejte po dobu nejméně 1 minuty, aby vymizela většina bublinek. Ke změření 1 minuty použijte stopky nebo hodiny.
- B. Zkontrolujte, zda se v lahvičce rozpustil všechen prášek. Pokud se nerozpustil, protřepávejte lahvičku, až se rozpustí všechen prášek (léčivý přípravek).



**Pokud nenecháte obsah lahvičky usadit se po dobu alespoň 1 minuty, mohou být v perorálním roztoku vzduchové bublinky. Nebudete moci změřit a podat správnou dávku léčivého přípravku.**



## B Naplňte dávkovací pipetu

### 11 Zkontrolujte předepsanou dávku

Lékař Vám má říci množství (dávku) perorálního roztoku přípravku Pradaxa v mililitrech (ml), které má být podáno Vašemu dítěti.

Dávka tohoto léčivého přípravku se bude v čase měnit podle věku a tělesné hmotnosti dítěte, jak bude dítě růst. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

## 12 Naplňte dávkovací pipetu vzduchem

Vezměte prázdnou 12ml dávkovací pipetu a potáhněte píst zpět do půli cesty, aby se dávkovací pipeta naplnila 7 ml vzduchu.



## 13 Nasadíte dávkovací pipetu a vtlačte vzduch do lahvičky

- A. Nasadíte prázdnou dávkovací pipetu na adaptér, až bude pevně zasazena a nebude ji možné zatlačit dále.
- B. Opatrně a pomalu stlačte píst a vtlačte tím vzduch do lahvičky.

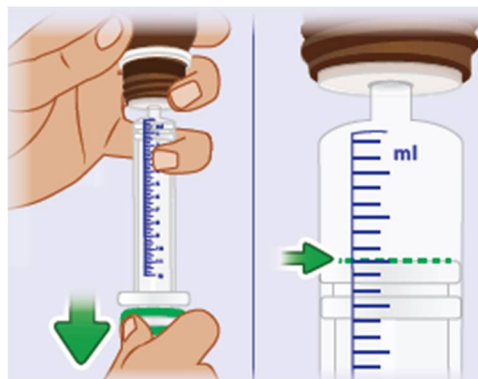


**Vtlačte vzduch do lahvičky, aby se předešlo problémům s podtlakem, zejména u velkých ( $\geq 6$  ml) objemů.**



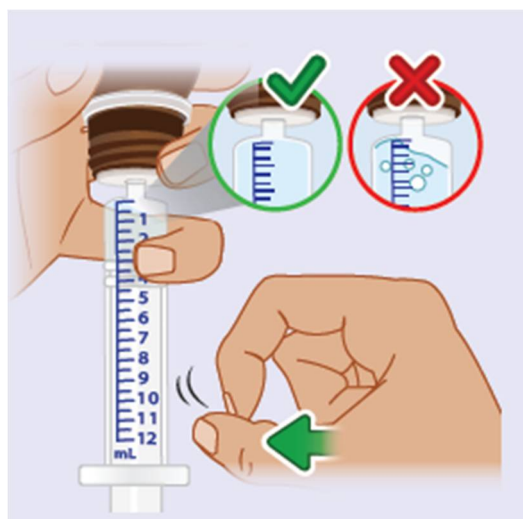
## 14 Naplňte dávkovací pipetu

- A. Otočte dávkovací pipetu i s lahvičkou dnem vzhůru.
- B. Držte jednou rukou lahvičku s válcem dávkovací pipety a druhou rukou vytáhněte píst ke značce správného objemu dávky.
- C. Skončete, až bude **horní okraj** pístu u značky odpovídající správnému objemu dávky.



## 15 Zkontrolujte, zda v dávkovací pipetě není vzduch

- A. Pokud jsou v dávkovací pipetě vzduchové bublinky, poklepejte na válec dávkovací pipety, aby se všechny vzduchové bublinky přesunuly nahoru.
- B. Pomalu tlačte píst nahoru, dokud nebudou odstraněny všechny vzduchové bublinky.
- C. Ověřte si správnost dávky. Pokud není správná, potáhněte píst zpět, dokud nebude natažena předepsaná dávka.





**Ponechání vzduchových bublinek v roztoku v dávkovací pipetě způsobí snížení dávky léčivého přípravku.**

## 16 Odstraňte dávkovací pipetu

- A. Držte dávkovací pipetu za válec, aby se předešlo neúmyslné změně dávky, a položte lahvičku zpět na stůl.
- B. Držte dávkovací pipetu za válec a vytáhněte dávkovací pipetu z adaptéru a z lahvičky.
- C. Ujistěte se, že je dávkovací pipeta stále naplněna správnou dávkou.

*Poznámka:* Poloha pístu může být odlišná od obrázku vpravo.



## C Podání perorálního roztoku

### 17 Poloha dítěte

Dítě musí být při podání perorálního roztoku ve vzpřímené poloze.





### 18 Podání perorálního roztoku


Potřebnou dávku musíte dítěti podat **během 10 minut** po naplnění dávkovací pipety.

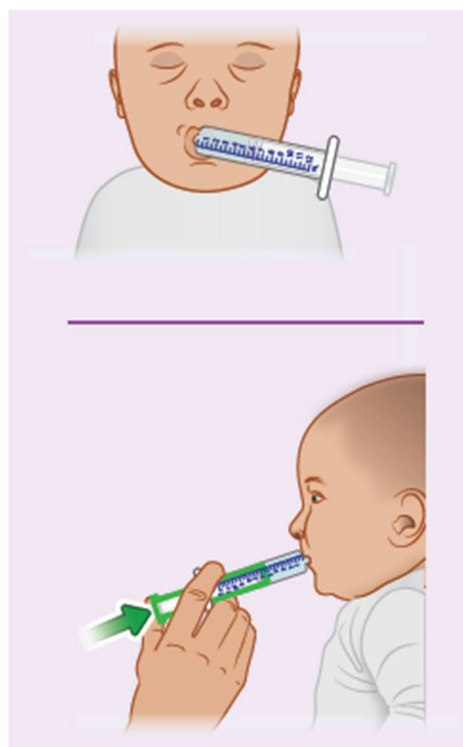
**Podávejte dvě dávky denně s intervalem mezi dávkami co nejblíže 12 hodinám.**

- A. Vložte dávkovací pipetu do úst dítěte, tak aby byla špička blízko vnitřní strany tváře.
- B. Opatrně a pomalu stlačujte píst, aby mělo dítě dost času ke spolknutí roztoku.

 **Perorální roztok nepodávejte, pokud byl ponechán při pokojové teplotě po dobu delší než 2 hodiny.**

 **Pokud byl perorální roztok ponechán při pokojové teplotě po dobu delší než 2 hodiny, zlikvidujte jej.**

 **Neuchovávejte perorální roztok v dávkovací pipetě.**



### 19 Uzavřete lahvičku a zlikvidujte použitou dávkovací pipetu

- A. Adaptér na pipetu nechte v lahvičce.
- B. Lahvičku pevně uzavřete uzávěrem.

*Poznámka:* Ujistěte se, že je adaptér na pipetu úplně zasazený, takže můžete lahvičku řádně uzavřít.

- C. Zlikvidujte použitou dávkovací pipetu.
- D. Pokud nebudete podávat další dávku ze stejné lahvičky, přejděte přímo k **22. kroku** a zlikvidujte lahvičku.



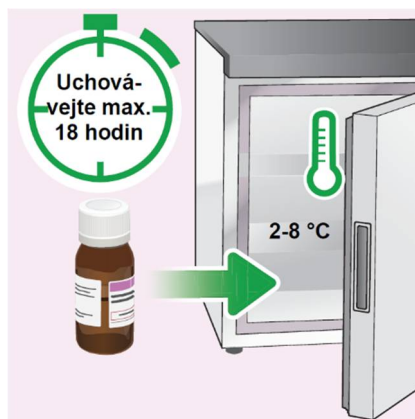


## D Uchovejte nebo zlikvidujte perorální roztok

### 20 Lahvičku až do podání druhé dávky uchovávejte v chladničce

Uzavřenou lahvičku obsahující léčivý přípravek uložte okamžitě do chladničky ve svislé poloze.

Podávejte dvě dávky denně s intervalem mezi dávkami co nejbližším 12 hodinám. Perorální roztok použijte do 18 hodin a lahvičku zlikvidujte po 18 hodinách nebo po podání druhé dávky.



**Interval mezi dávkami tohoto léčivého přípravku má být co nejbližší 12 hodinám.**



**Lahvička s léčivým přípravkem může být uchovávána po dobu až 18 hodin v chladničce. Lahvičku zlikvidujte po 18 hodinách nebo po podání druhé dávky, i v případě, že v ní ještě zbývá perorální roztok.**

### 21 Podání druhé dávky

**Pokud se připravený léčivý přípravek používá podruhé po přibližně 12 hodinách, postupujte podle těchto kroků:**

- A. Vyjměte lahvičku s léčivým přípravkem z chladničky.
- B. Pokud dítě nechce chladný léčivý přípravek, můžete lahvičku s perorálním roztokem nechat stát při pokojové teplotě, až se zahřeje. Po vyjmutí z chladničky musíte perorální roztok podat do 2 hodin.



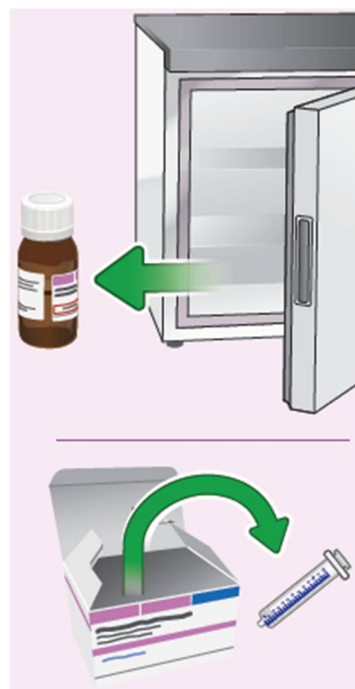
**Nepoužívejte mikrovlnnou troubu, horkou vodu ani ohřívací zařízení.**

- C. Otevřete lahvičku.
- D. Vezměte druhou dávkovací pipetu.



**Každá dávkovací pipeta je prostředek na jedno použití.**

- E. Opakujte 11. až 19. krok a podejte dítěti druhou dávku.



**22 Zlikvidujte použité prostředky a lahvičku**

- A. Zlikvidujte všechny prázdné použité dávkovací pipety a prázdné sáčky.



**Dávkovací pipety po použití zlikvidujte (jsou pouze na jedno použití).**

- B. Jakmile je podání dávky dokončeno nebo po uplynutí použitelnosti léčivého přípravku (po 2 hodinách při pokojové teplotě nebo po 18 hodinách v chladničce) uzavřenou lahvičku zlikvidujte.



## INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA [pro tobolky přípravku Pradaxa 75 mg/110 mg/150 mg]

Pradaxa® tobolky  
dabigatran-etexilát

- Tuto kartu má mít pacient/pečovatel stále u sebe
- Ujistěte se, že užíváte nejnovější verzi karty

[xxxx 20xx]  
[logo Boehringer Ingelheim]

### Vážená pacientko, vážený paciente/pečovateli o pediatrického pacienta,

Lékař u Vás/Vašeho dítěte zahájil léčbu přípravkem Pradaxa®. Pro bezpečné užívání přípravku Pradaxa® se, prosím, důkladně seznamte s důležitými informacemi uvedenými v příbalové informaci. Vzhledem k tomu, že tato karta obsahuje důležité informace o Vaší léčbě/léčbě Vašeho dítěte, máte mít Vy/Vaše dítě tuto kartu stále u sebe, abyste mohl(a) informovat lékaře o tom, jak Vy/Vaše dítě užíváte přípravek Pradaxa®.

[logo Pradaxa]

### Pradaxa® Informace pro pacienta/pečovatele o pediatrického pacienta

O Vaší léčbě/léčbě Vašeho dítěte

- Přípravek Pradaxa® ředí krev. Používá se k léčbě krevních sraženin nebo k předcházení vzniku nebezpečných krevních sraženin.
- Při užívání přípravku Pradaxa® musíte Vy/Vaše dítě dodržovat pokyny svého lékaře/lékaře Vašeho dítěte. Nikdy nevynechávejte dávku a nepřerušujte užívání přípravku Pradaxa® bez porady se svým lékařem/lékařem Vašeho dítěte.
- Informujte svého lékaře/lékaře Vašeho dítěte o všech léčivých přípravcích, které v současné době Vy/Vaše dítě užíváte.
- Pokud je nutno provést chirurgický nebo invazivní výkon, informujte svého lékaře/lékaře Vašeho dítěte předtím o tom, že užíváte/užívá přípravek Pradaxa®.
- Přípravek Pradaxa® tobolky může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Tobolka se má spolknout celá a zapít sklenicí vody. Tobolka se nesmí lámat, kousat ani se nesmí z tobolky vysypávat obsah.

Kdy je nutné vyhledat lékařskou pomoc

- Užívání přípravku Pradaxa® může zvyšovat riziko krvácení. Okamžitě si promluvte se svým lékařem/lékařem Vašeho dítěte, pokud se u Vás/Vašeho dítěte objeví známky či příznaky krvácení, jako jsou: otok, nepříjemné pocity, neobvyklá bolest nebo bolest hlavy, závrať, bledost, slabost, neobvyklé modřiny, krvácení z nosu, krvácení z dásní, neobvykle dlouhodobé krvácení z řezných ran, neobvyklý výtok krve při menstruaci či krvácení z pochvy, krev v moči, která může být růžová nebo hnědá, červená/černá stolice, vykašlávání krve, zvracení krve nebo materiálu podobného mleté kávě.
- V případě pádu nebo zranění, zejména pokud jde o úder do hlavy, ihned vyhledejte lékaře.
- Nepřerušujte užívání přípravku Pradaxa® bez porady se svým lékařem/lékařem Vašeho dítěte, zaznamenáte-li Vy/Vaše dítě pálení žáhy, nevolnost, zvracení, nepříjemné pocity v žaludku, nadýmání nebo bolest v horní části břicha.

### Informace pro odbornou veřejnost o přípravku Pradaxa®

- Pradaxa® je perorální antikoagulační lék (přímý inhibitor trombinu).
- Je možné, že bude třeba ukončit podávání přípravku Pradaxa® v předstihu před chirurgickými nebo jinými invazivními výkony.
- V případě závažného krvácení je nutno užívání přípravku Pradaxa® okamžitě ukončit.

- Pro dospělé pacienty pro reverzi antikoagulačního účinku je k dispozici specifický reverzní přípravek (idarucizumab). Účinnost a bezpečnost specifického reverzního přípravku (idarucizumabu) nebyly u pediatrických pacientů stanoveny. Podrobné informace a další rady ke zvrácení antikoagulačního účinku přípravku Pradaxa® naleznete v souhrnu údajů o přípravcích Pradaxa® a idarucizumab.
- Přípravek Pradaxa® je vylučován hlavně ledvinami, je tedy třeba udržovat odpovídající diurézu. Přípravek Pradaxa® je možno odstraňovat dialýzou.

**Prosím, vyplňte tuto část nebo požádejte svého lékaře/lékaře Vašeho dítěte, aby ji vyplnil.**

### **Informace o pacientovi**

\_\_\_\_\_  
Jméno a příjmení pacienta

\_\_\_\_\_  
Datum narození

\_\_\_\_\_  
Indikace pro antikoagulační léčbu

\_\_\_\_\_  
Dávka přípravku Pradaxa®

## INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA

Pradaxa<sup>®</sup> potahované granule  
dabigatran-etexilát

- Tuto kartu má mít pečovatel nebo pacient stále u sebe
- Ujistěte se, že užíváte nejnovější verzi karty

[xxxx 20xx]  
[logo Boehringer Ingelheim]

### Vážený pečovateli,

Lékař Vašeho dítěte zahájil léčbu přípravkem Pradaxa<sup>®</sup>. Pro bezpečné užívání přípravku Pradaxa<sup>®</sup> se, prosím, důkladně seznamte s důležitými informacemi uvedenými v příbalové informaci. Vzhledem k tomu, že tato informační karta pro pacienta obsahuje důležité informace o léčbě Vašeho dítěte, máte mít tuto kartu Vy nebo Vaše dítě stále u sebe, abyste mohl(a) informovat lékaře o tom, jak Vaše dítě užívá přípravek Pradaxa<sup>®</sup>.

[logo Pradaxa]

### Pradaxa<sup>®</sup> Informace pro pečovatele

#### O léčbě Vašeho dítěte

- Přípravek Pradaxa<sup>®</sup> ředí krev. Používá se k léčbě krevních sraženin nebo k předcházení vzniku nebezpečných krevních sraženin.
- Při užívání přípravku Pradaxa<sup>®</sup> musí Vaše dítě dodržovat pokyny svého lékaře. Vždy podávejte předepsanou dávku, nikdy nevynechávejte dávku a nepřerušujte užívání přípravku Pradaxa<sup>®</sup> bez porady s lékařem Vašeho dítěte.
- Informujte lékaře Vašeho dítěte o všech léčivých přípravcích, které Vaše dítě v současné době užívá.
- Pokud je nutno provést chirurgický nebo invazivní výkon, informujte lékaře Vašeho dítěte předtím o tom, že užívá přípravek Pradaxa<sup>®</sup>.
- Potahované granule Pradaxa<sup>®</sup> se mají podávat s měkkou stravou nebo s jablečnou šťávou, podle návodu k použití v příbalové informaci. Nepoužívejte měkké potraviny obsahující mléčné výrobky. Potahované granule Pradaxa<sup>®</sup> nepodávejte injekční stříkačkou ani výživovými sondami.

#### Kdy je nutné vyhledat lékařskou pomoc

- Užívání přípravku Pradaxa<sup>®</sup> může zvyšovat riziko krvácení. Okamžitě si promluvte s lékařem Vašeho dítěte, pokud se u něj objeví jakékoli známky či příznaky krvácení, jako jsou: otok, nepříjemné pocity, neobvyklá bolest nebo bolest hlavy, závrať, bledost, slabost, neobvyklé modřiny, krvácení z nosu, krvácení z dásní, neobvykle dlouhodobé krvácení z řezných ran, neobvyklý výtok krve při menstruaci či krvácení z pochvy, krev v moči, která může být růžová nebo hnědá, červená/černá stolice, vykašlávání krve, zvracení krve nebo materiálu podobného mleté kávě.
- Pokud Vaše dítě upadne nebo se zraní, zejména pokud se uhodí do hlavy, ihned vyhledejte lékaře.
- Nepřerušujte podávání přípravku Pradaxa<sup>®</sup> bez porady s lékařem Vašeho dítěte, zaznamená-li Vaše dítě pálení žáhy, nevolnost, zvracení, nepříjemné pocity v žaludku, nadýmání nebo bolest v horní části břicha.

### Informace o přípravku Pradaxa<sup>®</sup> pro odbornou veřejnost

- Pradaxa<sup>®</sup> je perorální antikoagulační lék (přímý inhibitor trombinu).
- Je možné, že bude třeba ukončit podávání přípravku Pradaxa<sup>®</sup> v předstihu před chirurgickými nebo jinými invazivními výkony.

- V případě závažného krvácení je nutno užívání přípravku Pradaxa® okamžitě ukončit.
- Přípravek Pradaxa® je vylučován hlavně ledvinami, je tedy třeba udržovat odpovídající diurézu. Přípravek Pradaxa® je možno odstraňovat dialýzou. Viz Souhrn údajů o přípravku (SmPC).

**Prosím, vyplňte tuto část nebo požádejte lékaře Vašeho dítěte, aby ji vyplnil.**

### **Informace o pacientovi**

\_\_\_\_\_  
Jméno a příjmení pacienta

\_\_\_\_\_  
Datum narození

\_\_\_\_\_  
Indikace pro antikoagulační léčbu

\_\_\_\_\_  
Dávka přípravku Pradaxa®

## INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA

Pradaxa® prášek a rozpouštědlo pro perorální roztok  
dabigatran-etexilát

- Tuto kartu má mít pečovatel stále u sebe
- Ujistěte se, že užíváte nejnovější verzi karty

[xxxx 20xx]  
[logo Boehringer Ingelheim]

### Vážený pečovateli,

Lékař Vašeho dítěte zahájil léčbu přípravkem Pradaxa®. Pro bezpečné užívání přípravku Pradaxa® se prosím důkladně seznamte s důležitými informacemi uvedenými v příbalové informaci a v návodu k použití.

Vzhledem k tomu, že tato informační karta pro pacienta obsahuje důležité informace o léčbě Vašeho dítěte, mějte prosím tuto kartu stále u sebe, abyste mohl(a) informovat lékaře, že Vaše dítě užívá přípravek Pradaxa®.

[logo Pradaxa]

### Pradaxa® Informace pro pečovatele

#### O léčbě Vašeho dítěte

- Přípravek Pradaxa® ředí krev. Používá se k léčbě krevních sraženin nebo k předcházení vzniku nebezpečných krevních sraženin.
- Při užívání přípravku Pradaxa® musí Vaše dítě dodržovat pokyny svého lékaře. Vždy podávejte předepsanou dávku, nikdy nevynechávejte dávku a nepřerušujte užívání přípravku Pradaxa® bez porady s lékařem Vašeho dítěte.
- Informujte lékaře Vašeho dítěte o všech léčivých přípravcích, které Vaše dítě v současné době užívá.
- Pokud je nutno provést chirurgický nebo invazivní výkon, informujte lékaře Vašeho dítěte předtím o tom, že užívá přípravek Pradaxa®.
- Perorální roztok Pradaxa® má připravovat lékař Vašeho dítěte, zdravotní sestra nebo lékárník. Perorální roztok Pradaxa® můžete připravovat, pokud lékař Vašeho dítěte rozhodne, že je to vhodné. Při podávání pečlivě dodržujte návod k použití. Perorální roztok Pradaxa® nepodávejte výživovými sondami.

#### Kdy je nutné vyhledat lékařskou pomoc

- Užívání přípravku Pradaxa® může zvyšovat riziko krvácení. Okamžitě si promluvte s lékařem Vašeho dítěte, pokud se u Vašeho dítěte objeví jakékoli známky či příznaky krvácení, jako jsou: otok, nepříjemné pocity, neobvyklá bolest nebo bolest hlavy, závrať, bledost, slabost, neobvyklé modřiny, krvácení z nosu, krvácení z dásní, neobvykle dlouhodobé krvácení z řezných ran, krvácení z pochvy, krev v moči, která může být růžová nebo hnědá, červená/černá stolice, vykašlávání krve, zvracení krve nebo materiálu podobného mleté kávě.
- Pokud Vaše dítě upadne nebo se zraní, zejména pokud se uhodí do hlavy, ihned vyhledejte lékaře.
- Nepřerušujte podávání přípravku Pradaxa® bez porady s lékařem Vašeho dítěte, zaznamená-li Vaše dítě pálení žáhy, nevolnost, zvracení, nepříjemné pocity v žaludku, nadýmání nebo bolest v horní části břicha.

### Informace o přípravku Pradaxa® pro odbornou veřejnost

- Pradaxa® je perorální antikoagulační lék (přímý inhibitor trombinu).
- Je možné, že bude třeba ukončit podávání přípravku Pradaxa® v předstihu před chirurgickými nebo jinými invazivními výkony.

- V případě závažného krvácení je nutno užívání přípravku Pradaxa® okamžitě ukončit.
- Přípravek Pradaxa® je vylučován hlavně ledvinami, je tedy třeba udržovat odpovídající diurézu. Přípravek Pradaxa® je možno odstraňovat dialýzou. Viz Souhrn údajů o přípravku (SmPC).

**Prosím, vyplňte tuto část nebo požádejte lékaře Vašeho dítěte, aby ji vyplnil.**

**Informace o pacientovi**

\_\_\_\_\_  
Jméno a příjmení pacienta

\_\_\_\_\_  
Datum narození

\_\_\_\_\_  
Indikace pro antikoagulační léčbu

\_\_\_\_\_  
Dávka přípravku Pradaxa®



**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy/aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) dabigatranu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k údajům dostupným ze spontánních hlášení včetně několika případů s úzkou časovou souvislostí a s ohledem na věrohodný mechanismus účinku se hodnotitel v pozici PRAC Rapporteur pod záštitou agentury EMA domnívá, že kauzální vztah mezi dabigatran-etexilátem a antikoagulancii indukovanou nefropatií (ARN, anticoagulant-related nephropathy) je přinejmenším přijatelnou možností. Hodnotitel v pozici PRAC Rapporteur pod záštitou agentury EMA dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících dabigatran-etexilát mají být příslušným způsobem upraveny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se dabigatranu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího/léčivých přípravků obsahujících dabigatran zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.