

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pradaxa 75 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā cietajā kapsulā ir 75 mg dabigatrāna eteksilāta (*dabigatranum etexilatum*) (mesilāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

katrā cietajā kapsulā ir 2 mikrogrami saulrieta dzeltenā (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulas ar gaiši zilu necaurspīdīgu vāciņu un krēmkrāsas necaurspīdīgu 2. izmēra korpusu, kurā ir dzeltenīgas pelletes. Vāciņam ir uzdrukāts Boehringer Ingelheim kompānijas simbols, korpusam – R75.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Primārā venozu trombembolisku notikumu profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Primāras venozās trombembolijas profilakse ortopēdiskā ķirurģijā (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pacienti pēc plānveida ceļa locītavas protezēšanas

Ieteicamā Pradaxa deva ir 220 mg vienu reizi dienā, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg. Ārstēšana jāsāk ar vienu 110 mg kapsulu iekšķīgi 1 – 4 stundas laikā pēc operācijas un pēc tam jāturpina ar 2 kapsulām vienu reizi dienā kopā 10 dienas.

Pacienti pēc plānveida gūžas locītavas protezēšanas

Ieteicamā Pradaxa deva ir 220 mg vienu reizi dienā, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg. Ārstēšana jāsāk ar vienu 110 mg kapsulu iekšķīgi 1 – 4 stundas laikā pēc operācijas un pēc tam jāturpina ar 2 kapsulām vienu reizi dienā kopā 28-35 dienas.

Sekojošām grupām ieteicamā Pradaxa dienas deva ir 150 mg, lietojot 2 kapsulas pa 75 mg vienreiz dienā.

Ārstēšana jāsāk ar vienu 75 mg kapsulu iekšķīgi 1 – 4 stundas laikā pēc operācijas un pēc tam jāturpina ar 2 kapsulām vienu reizi dienā, kopā 10 dienas (pēc ceļa locītavas protezēšanas) vai 28-35 dienas (pēc gūžas locītavas protezēšanas):

- Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30-50 ml/min [skatīt Nieru darbības traucējumi (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)])

- Pacienti, kuri lieto verapamilu, amiodaronu, hinidīnu [Skatīt Pradaxa Mijiedarbība ar viegliem līdz vidēji spēcīgiem P-glikoproteīniem (P-gp) inhibitoriem, kā piemēram, amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)]
- 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem [skatīt Gados vecāki pacienti (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)]

Abu protezēšanas veidu gadījumā, ja hemostāze nav nodrošināta, terapijas sākšana jāaizkavē. Ja terapija netiek sākota operācijas dienā, tā jāsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Nieru funkcijas novērtējums (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā):

Visiem pacientiem:

- Pirms Pradaxa terapijas uzsākšanas jānovērtē nieru funkcija, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu smagus nieru darbības traucējumus (CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem terapija ar Pradaxa ir kontrindicēta
- Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos)

Pradaxa klīnisko pētījumu laikā nieru funkciju novērtēšanai (CrCL ml/min) tika lietota *Cockcroft-Gault* metode. Formula ir sekojoša:

- kreatinīns μmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{ķermeņa masa [kg]} (\times 0,85 \text{ sievietēm})}{\text{seruma kreatinīns } [\mu\text{mol/l}]}$$

- kreatinīns mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{ķermeņa masa [kg]} (\times 0,85 \text{ sievietēm})}{72 \times \text{seruma kreatinīns [mg/dl]}}$$

Šī metode ir ieteicama, ja CrCL pacientam tiek noteikts pirms Pradaxa lietošanas un Pradaxa lietošanas laikā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumi (CrCL < 30 ml/min) terapija ar Pradaxa ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30-50 ml/min) klīniskā pieredze ir ierobežota. Šo pacientu ārstēšanā jāievēro piesardzība. Ieteicamā deva ir 150 mg vienu reizi dienā kā 2 kapsulas pa 75 mg (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pradaxa un vieglu līdz vidēji spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru, piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila vienlaicīga lietošana (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu, deva ir jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas Pradaxa 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šai gadījumā Pradaxa un šīs zāles jālieto vienlaicīgi.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, jāapsver Pradaxa devas samazināšana līdz 75 mg dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Klīniskā pieredze ar šo zāļu lietošanu gados vecākiem pacientiem (> 75 gadu vecuma) ir ierobežota. Šo pacientu ārstēšanā jāievēro piesardzība. Ieteicamā deva ir 150 mg vienu reizi dienā kā 2 kapsulas pa 75 mg (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Tā kā nieru darbības traucējumi biežāk ir novērojami vecākiem cilvēkiem (> 75 gadu vecuma), nieru funkcija jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas ar Pradaxa, aprēķinot CrCL, lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min). Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos, utt.) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem, kuros pētīja VTE profilaksi pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi, ir kontrindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ķermeņa masa (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Ir ļoti maz klīniskās pieredzes ar zāļu lietošanu ieteicamā devā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 50 kg vai > 110 kg. Ievērojot pieejamos klīniskos un kinētiskos datus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet ieteicama cieša klīniskā uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pamatojoties uz pieejamiem klīniskajiem un kinētiskajiem datiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pāreja (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

No Pradaxa terapijas uz parenterālu antikoagulantu

Pirms pāriet no Pradaxa uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz Pradaxa

Dabigatrāna eteksilāts jālieto 0–2 stundas pirms aizvietošanas terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pradaxa nav piemērota lietošanai pediatriskā populācijā primārās venozu trombembolisku notikumu profilakses indikācijā pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

Izlaista deva (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Ieteicams turpināt lietot atlikušās dabigatrāna eteksilāta dienas devas tajā pašā laikā nākamajā dienā.

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Lietošanas veids (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pradaxa var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Pradaxa kapsula jānorij vesela, uzdzērot glāzi ūdens, lai nodrošinātu tās nokļūšanu kuņģī.

Pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, lai izvairītos no paaugstināta asiņošanas riska (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) (skatīt 4.2. apakšpunktu)
- Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana
- Organiski bojājumi vai stāvokļi, kuri var tikt uzskatīti par spēcīgas asiņošanas riska faktoriem. Tie iespējams ir esoša vai nesena bijusi kuņģa vai zarnu trakta čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi, kas ar lielu iespējamību var asiņot, nesena galvas smadzeņu vai muguras trauma, nesena galvas smadzeņu, muguras vai acu operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, diagnosticētas vai iespējamās paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspinales vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas
- Vienlaikus terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, kā piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt.), izņemot specifiskus antikoagulantu terapijas pārejas gadījumus (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai gadījumos, kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās.
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi
- Vienlaikus terapija ar ketokonazolu, ciklosporīniem, itraconazolu un dronedaronu sistēmiskai lietošanai (skatīt 4.5. apakšpunktu)
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni $> 2 \text{ NAR}$ tika izslēgti no kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros pētīja VTE profilaksi pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama.

Hemorāģijas risks

Dabigatrāna eteksilāts jālieto piesardzīgi apstākļos ar palielinātu asiņošanas risku un situācijās, kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi kavējot trombocītu agregāciju. Dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā asiņošana var notikt jebkurā vietā. Ja neizskaidrojami pazeminās hemoglobīns un/vai hematokrīts vai asinsspiediens, jāmeklē asiņošanas vieta.

Dzīvību apdraudošas vai nekontrolējamas asiņošanas situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams Praxbind (idarucizumabs)- specifiskas antikoagulējošo darbību neitralizējošas zāles (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Ar palielinātu dabigatrāna līmeni plazmā saistīti šādi faktori: pavājināta nieru darbība ($\text{CrCL} 30 - 50 \text{ ml/min}$), vecums ≥ 75 gadi, maza ķermeņa masa ($< 50 \text{ kg}$) vai vienlaicīga viegla līdz vidēji spēcīga P-gp inhibitora (piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila) lietošana (skatīt 4.2., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga tikagrelora lietošana pastiprina dabigatrāna iedarbību un var radīt farmakodinamisku mijiedarbību, palielinot asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Acetilsalicilskābes (ASS), klopidoģrela vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atvilkis, palielina GI asiņošanas risku. Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt PSI lietošanu.

Asiņošanas risks var palielināties pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) vai selektīviem serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Visā terapijas laikā ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas pazīmes), jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt 5.1. apakšpunktu).

1. tabulā sniegts kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku. Lūdzu arī skatīt Kontrindikācijas 4.3. apakšpunktā.

1. tabula. Faktori, kuri var palielināt asiņošanas risku

Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums ≥ 75 gadi
Faktori, kuri paaugstina dabigatrāna koncentrāciju plazmā	Nozīmīgākie: • Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL 30–50 ml/min) • Vienlaicīga P-gp inhibitoru lietošana (daži P-gp inhibitori ir kontrindicēti, skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu) Mazāk nozīmīgi: • Maza ķermeņa masa (<50 kg)
Farmakodinamiskā mijiedarbība	• ASS • NPL • Klopidoģrels • SSAI vai SNAI • Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi
Slimības/procedūras, kuras saistītas ar īpašu asiņošanas risku	• Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi • Trombocitopēnija vai funkcionālie trombocītu defekti • Nesen veikta biopsija, liela trauma • Bakteriāls endokardīts • Ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageāls atvilkis

Bojājumu, traucējumu, procedūras un/vai medikamentoza terapijas (tāda kā NPL, antiagreganti, SSAI un SNAI, skatīt 4.5. apakšpunktu) gadījumos, kas nozīmīgi palielina klīniski nozīmīgas asiņošanas risku, rūpīgi jāizvērtē riska- ieguvuma attiecība. Pradaxa jālieto tikai tādos gadījumos, kad ieguvums ir lielāks kā asiņošanas risks.

Pradaxa lietošanas gadījumā parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās iedarbības uzraudzība. Tomēr varētu būt lietderīgi noteikt dabigatrāna izraisīto antikoagulējošo iedarbību, lai izvairītos no pārmērīgi lielas dabigatrāna devas papildu riska faktoru klātbūtnē. Nevar paļauties uz INR testa rezultātiem pacientiem, kuri lieto Pradaxa, un ziņots par pseidopozitīvi paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nav jāveic INR testi. Atšķaidītā trombīna laiks (dTT), ekarīna asinsreces laiks (ECT) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču šie testi nav standartizēti, tāpēc rezultāti jāinterpretē uzmanīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2. tabulā parādītas koagulācijas testu minimālās robežvērtības, kas varētu būt saistītas ar palielinātu asiņošanas risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2. tabula. Koagulācijas testu minimālās robežvērtības, kas varētu būt saistītas ar palielinātu asiņošanas risku

Tests (minimālās vērtības)	
dTT [ng/ml]	>67
ECT [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	Nav datu
aPTL [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>1,3
INR	Nav jāveic

Pacientiem, kuriem attīstās akūta nieru mazspēja, Pradaxa lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ja rodas smaga asiņošana, terapija jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas iemesls (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Zāles, kas palielina asiņošanas risku, nedrīkst lietot vienlaikus ar Pradaxa, vai arī tās jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fibrinolītisku zāļu lietošana akūtu išēmisku insultu ārstēšanā

Fibrinolītisku zāļu lietošana akūtu išēmisku insultu ārstēšanā var tikt apsvērta, ja pacienta atšķaidītā TT(dTT), ECT vai aPTL nepārsniedz ULN saskaņā ar vietējiem standarta rādītājiem.

Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

Paredzams, ka P-gp induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna vai fenitoīna) vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

Pacienti, kuriem tiek veiktas ķirurģiskas operācijas vai invazīvas procedūras, ir pakļauti lielākam asiņošanas riskam. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu.

Kad ārstēšana saistībā ar iejaukšanos uz laiku pārtraukta, jāievēro piesardzība, un nepieciešams antikoagulanta monitorings. Pacientiem ar nieru mazspēju var būt ilgāks dabigatrāna klīrenss (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas jāņem vērā pirms jebkuru procedūru veikšanas. Šādos gadījumos koagulācijas tests (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu) var palīdzēt noteikt, vai hemostāze joprojām ir traucēta.

Akūta ķirurģiska operācija vai neatliekamas procedūras

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja nepieciešama ātra antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams Praxbind (idarucizumabs)- specifiskas Pradaxa darbību neitralizējošas zāles.

Dabigatrāna darbības neitralizēšana pakļauj pacientu pamatslimības izraisītam trombotiskam riskam. Pradaxa terapiju var atsākt 24 stundas pēc Praxbind lietošanas, ja pacients ir klīniski stabils un ir panākta atbilstoša hemostāze.

Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz uz 12 stundām pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē attiecībā pret iejaukšanās steidzamību.

Plānveida ķirurģiska operācija

Ja iespējams, Pradaxa lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms invazīvas vai ķirurģiskas procedūras. Pacientiem ar augstu asiņošanas risku vai apjomīgas operācijas gadījumos, kad var būt nepieciešama pilnīga hemostāze, jāapsver Pradaxa lietošanas pārtraukšana 2-4 dienas pirms operācijas. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem dabigatrāna klīrenss var prasīt ilgāku laiku. Tas jāņem vērā pirms jebkādas procedūras.

3. tabulā ir sniegts kopsavilkums par zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumiem pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām.

3. tabula. Zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām

Nieru funkcija (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Pārtrauciet dabigatrāna lietošanu pirms plānveida operācijas	
		Liels asiņošanas risks vai apjomīga operācija	Standarta risks
≥80	~13	2 dienas iepriekš	24 stundas iepriekš
≥50–<80	~15	2–3 dienas iepriekš	1–2 dienas iepriekš
≥30–<50	~18	4 dienas iepriekš	2–3 dienas iepriekš (>48 stundas)

Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālpunkcija

Tādās procedūrās kā spinālā anestēzija var būt nepieciešama pilnīga hemostatiskā funkcija.

Traumatiskas vai atkārtotas punkcijas un epidurālu katetru ilgstošas lietošanas gadījumā var būt palielināts spināla vai epidurāla asinsizplūduma risks. Pēc katetra izņemšanas jānogaida vismaz 2 stundas, pirms tiek lietota pirmā dabigatrāna eteksilāta deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdumam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.

Pēcoperācijas fāze

Pēc invazīvas vai ķirurģiskas procedūras dabigatrāna eteksilāta lietošana jāatsāk tiklīdz klīniskā situācija to pieļauj un ir panākta adekvāta hemostāze.

Pacienti ar asiņošanas risku vai pacienti, kuri pakļauti pārmērīgas iedarbības riskam, jo īpaši pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–50 ml/min) jāārstē piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar augstu mirstības risku pēc ķirurģiskām operācijām un iekšējiem trombembolisku komplikāciju riska faktoriem

Dati par dabigatrāna lietošanas drošību un efektivitāti šādiem pacientiem ir ierobežoti, tādēļ viņu ārstēšanā jāievēro piesardzība.

Gūžas lūzuma operācija

Nav datu par Pradaxa lietošanu pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas lūzuma operācija. Tādēļ šādā gadījumā terapija nav ieteicama.

Krāsvielas

Pradaxa cietās kapsulas satur krāsvielu - saulrieta dzeltenu (E110), kura var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Antikoagulantu un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles

Par šādu līdzekļu lietošanu nav vai ir tikai ierobežoti dati un tie var palielināt asiņošanas risku, ja tiek lietoti vienlaikus ar Pradaxa: tādi antikoagulantu kā nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulāri heparīni (LMWH), un heparīna atvasinājumi (fondaparīnukss, dezirudīns), trombolītiski līdzekļi, un K vitamīna antagonisti, rivaroksabāns vai citi perorāli antikoagulantu (skatīt 4.3. apakšpunktu), un trombocītu agregāciju inhibējoši līdzekļi kā GPIIb/IIIa receptoru antagonisti, tiklopidīns, prasugrels, tikagrelors, dekstrāns un sulfīnpirazons (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NFH var ievadīt devā, kas nepieciešama centrālā venozā vai arteriālā katetra darbības nodrošināšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Klopidogrels: I fāzes pētījumā, kurā piedalījās jauni, veseli vīriešu dzimuma brīvprātīgie, dabigatrāna eteksilāta un klopidogrela vienlaicīga lietošana nepagarināja kapilārās asiņošanas laiku salīdzinājumā ar klopidogrela monoterapiju. Turklāt dabigatrāna AUC_{τ,ss} un C_{max,ss}, kā arī dabigatrāna ietekmi raksturojošie koagulācijas rādītāji un trombocītu agregācija, kas raksturo klopidogrela ietekmi, bija praktiski nemainīgi, salīdzinot kombinēto terapiju ar attiecīgajiem monoterapijas veidiem. Lietojot 300 mg vai 600 mg klopidogrela piesātinošo devu, dabigatrāna AUC_{τ,ss} un C_{max,ss} palielinājās aptuveni par 30–40 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ASS: dabigatrāna eteksilāta un ASS vienlaicīgas lietošanas ietekme uz asiņošanas risku tika pētīta pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju II fāzes pētījumā, kurā pielietoja nejaušinātu vienlaicīgu ASS lietošanu. Pamatojoties uz loģistisko regresijas analīzi, ASS un dabigatrāna eteksilāta (150 mg divas reizes dienā) vienlaicīga lietošana var palielināt jebkādas asiņošanas risku no 12 % līdz 18 % un par 24 %, lietojot ASS attiecīgi 81 mg un 325 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NPL: ir pierādīts, ka NPL, kas īslaicīgi lietoti pretsāpju efekta panākšanai perioperatīvajā fāzē, ir saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tiek lietoti kopā ar dabigatrāna eteksilātu. NPL ilgstošas lietošanas gadījumā asiņošanas risks saistībā gan ar dabigatrāna eteksilātu, gan varfarīna lietošanu pieauga aptuveni par 50 %. Tādēļ asiņošanas riska dēļ, jo īpaši, ja tiek lietoti NPL, kuru eliminācijas pusperiods ir >12 stundas, ieteicama rūpīga novērošana attiecībā uz asiņošanas pazīmēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mazmolekulārie heparīni: mazmolekulāro heparīnu, piemēram, enoksaparīna, un dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana nav īpaši pētīta. Pēc pārejas no ārstēšanas ar 40 mg enoksaparīna dienā s.c. 3 dienu garumā 24 stundas pēc pēdējās enoksaparīna devas dabigatrāna iedarbības līmenis bija nedaudz zemāks nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts (vienreizēja 220 mg deva). Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc premedikācijas ar enoksaparīnu, novēroja augstāku anti-FXa/FIIa aktivitāti nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts. Uzskata, ka cēlonis tam ir enoksaparīna terapijai piemītošais pārņemšanas efekts, un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Pārējie ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi enoksaparīna premedikācijas ietekmē būtiski nemainījās.

Mijiedarbības, kas saistītas ar dabigatrāna eteksilātu un dabigatrāna metabolisma īpašībām

Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un tie *in vitro* neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus. Tāpēc ar dabigatrānu nav paredzama šāda veida mijiedarbība.

Mijiedarbība ar transportproteīniem

P-gp inhibitori

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka P-gp inhibitoru (piem., amiodarona, verapamila, hinidīna, ketokonazola, dronedarona, klaritromicīna un tikagrelora) lietošanas rezultātā paaugstinās dabigatrāna koncentrācija plazmā.

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, dabigatrāna un spēcīgu P-gp inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Koagulācijas tests palīdz noteikt pacientus ar palielinātu asiņošanas risku paaugstināta dabigatrāna iedarbības līmeņa dēļ (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Šādi spēcīgi P-gp inhibitori ir kontrindicēti; sistēmiski ketokonazols, ciklosporīni, itrakonazols un dronedarons (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga ārstēšana ar takrolīmu nav ieteicama. Lietojot kopā ar viegliem līdz vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, amiodaronu, posakonazolu, hinidīnu, verapamilu un tikagreloru), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ketokonazols: ketokonazols palielina kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} attiecīgi par 138 % un 135 % pēc vienas 400 mg iekšķīgas devas, un attiecīgi par 153 % un 149 % pēc vairākām iekšķīgām 400 mg ketokonazola devām reizi dienā. Ketokonazols neietekmēja laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai, terminālo pusperiodu un vidējo saglabāšanās laiku organismā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vienlaicīga ārstēšana ar ketokonazolu sistēmiskai lietošanai ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Dronedarons: kad dabigatrāna eteksilāts un dronedarons tika lietoti vienlaikus, pēc atkārtotas 400 mg dronedarona lietošanas divreiz dienā kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} raksturlielumi palielinājās attiecīgi aptuveni 2,4 un 2,3 reizes (+136 % un 125 %) un pēc vienas 400 mg devas lietošanas aptuveni 2,1 un 1,9 reizes (+114 % un 87 %). Dabigatrāna terminālo eliminācijas pusperiodu un renālo klīrensu dronedarons neietekmēja. Kad vienreizējas un atkārtotas dronedarona devas tika lietotas 2 h pēc dabigatrāna eteksilāta, dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ bija attiecīgi 1,3 un 1,6 reizes lielāks. Lietošana vienlaikus ar dronedaronu ir kontrindicēta.

Amiodarons: Pradaxa lietojot vienlaikus ar 600 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amiodaronu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA uzsūkšanās apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās par attiecīgi aptuveni 60 % un 50 %. Mijiedarbības mehānisms vēl nav līdz galam noskaidrots. Ņemot vērā amiodarona ilgo pussabrukšanas periodu, zāļu mijiedarbība iespējama vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ja pacienti, kuriem tiek veikta ārstēšana VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un amiodaronu, deva jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas Pradaxa 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar amiodaronu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Hinidīns: hinidīns tika lietots pa 200 mg ik pēc 2 stundām līdz 1000 mg kopējai devai. Dabigatrāna eteksilāts tika lietots divreiz dienā 3 dienas pēc kārtas, 3. dienā kopā ar hinidīnu vai bez tā. Lietojot vienlaicīgi ar hinidīnu, dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ vidēji palielinājās attiecīgi par 53 % un 56 %, (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ja pacienti, kuriem tiek veikta ārstēšana VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un hinidīnu, deva jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas Pradaxa 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar hinidīnu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Verapamils: lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilātu vienlaikus ar iekšķīgi lietojamu verapamilu, dabigatrāna C_{max} un AUC paaugstinājās, bet šo izmaiņu lielums bija atkarīgs no ievadīšanas laika un verapamila zāļu formas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Vislielākais dabigatrāna kāpums tika novērots pēc pirmās verapamila ātras darbības zāļu devas, lietojot to vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta (C_{max} paaugstinājās par 180 % un AUC par 150 %). Efekts pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu (C_{max} paaugstinājās

par 90 % un AUC par 70 %) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā ($C_{\max}$ paaugstinājās par 60 % un AUC par 50 %).

Tādēļ, dabigatrāna un verapamila vienlaicīgas lietošanas gadījumos nepieciešama rūpīga klīniska uzraudzība (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas izpausmes). Pacientiem pēcoperācijas periodā ar normālu nieru funkciju pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, saņemot vienlaicīgi dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, Pradaxa deva jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas 75 mg kapsulas vienu reizi dienā. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē ar dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, jāapsver Pradaxa devas samazināšana līdz 75 mg dienā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar verapamilu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Gadījumos, kad verapamils tika lietots 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, netika novērota nozīmīga mijiedarbība ($C_{\max}$ paaugstinājās par 10 % un AUC par 20 %). To var izskaidrot ar dabigatrāna pilnīgu absorbciju 2 stundu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klaritromicīns: Kad 500 mg klaritromicīnu divreiz dienā nozīmēja veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, $C_{\max}$ paaugstināšanās par 19 % un AUC par 15 % neradīja nekādas klīniskās drošības šaubas. Tomēr, dabigatrāna pacientiem vienlaicīgi nozīmējot klaritromicīnu, klīniski nozīmīgu mijiedarbību izslēgt nevar. Tādēļ gadījumos, kad dabigatrānu lieto vienlaicīgi ar klaritromicīnu, jāveic rūpīga pacienta uzraudzība, īpaši asiņošanas gadījumos un pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Tikagrelors: gadījumos, kad vienreizēja dabigatrāna eteksilāta 75 mg deva tika nozīmēta vienlaicīgi ar 180 mg tikagrelora sākuma devu, dabigatrāna AUC un $C_{\max}$ paaugstinājās attiecīgi 1,73 reizes un 1,95 reizes (+76% un 95%). Pēc atkārtotu 90 mg tikagrelora devu divreiz dienā lietošanas dabigatrāna iedarbība pastiprinājās (AUC un $C_{\max}$ attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes (+56% un 46%)).

Vienlaicīga 180 mg tikagrelora sākuma devas un 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara stāvoklī) nozīmēšana paaugstināja dabigatrāna AUC $_{\tau,ss}$ un $C_{\max,ss}$ attiecīgi 1,49 reizes un 1,65 reizes (+49% un 65%), salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Ja 180 mg tikagrelora sākuma deva tika lietota 2 stundas pēc 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara stāvoklī), dabigatrāna AUC $_{\tau,ss}$ un $C_{\max,ss}$ paaugstinājās tikai attiecīgi 1,27 reizes un 1,23 reizes (+27% un 23%), salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Tāda pakāpeniska ordinēšana tiek rekomendēta, uzsākot ārstēšanu ar 180 mg tikagrelora piesātinošu devu.

Vienlaicīga 90 mg tikagrelora divreiz dienā (uzturošās devas) un 110 mg dabigatrāna eteksilāta nozīmēšana paaugstināja pielāgoto dabigatrāna AUC $_{\tau,ss}$ un $C_{\max,ss}$ attiecīgi 1,26 reizes un 1,29 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju.

Šie P-gp inhibitori nav klīniski pētīti, bet ir veikti pētījumi *in vitro* ar ketokonazolu un no tā rezultātiem var paredzēt līdzīgus efektus ar itraconazolu un ciklosporīnu, kuri ir kontraindicēti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

In vitro pētījumos takrolīms uzrādīja līdzīgu P-gp inhibēšanas efektu kā itraconazols un ciklosporīni. Dabigatrāna eteksilāts kopā ar takrolīmu nav klīniski pētīts. Tomēr ierobežotie klīniskie dati par citu P-gp substrātu (everolīmu) liek domāt, ka takrolīma P-gp inhibēšanas spēja ir vājāka nekā tas ir novērots ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem. Pamatojoties uz šiem datiem, vienlaicīga lietošana ar takrolīmu nav ieteicama.

Posakonazols arī zināmā mērā inhibē P-gp, tomēr tas nav klīniski pētīts. Jāievēro piesardzība vienlaicīgi lietojot Pradaxa un posakonazolu.

P-gp induktori

Paredzams, ka P-gp induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna, fenitoīna vai avasimība) vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Rifampicīns: kontroles induktora rifampicīna 600 mg iepriekšēja lietošana reizi dienā 7 dienas samazināja dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5 % un 67 %. Inducējošā darbība samazinājās, atjaunojot dabigatrāna darbību tuvu references līmenim, 7 dienas pēc rifampicīna terapijas pārtraukšanas. Pēc nākamām 7 dienām netika novērota turpmāka biopieejamības palielināšanās.

Citas zāles, kas ietekmē P-gp

P-gp (kā inhibitori vai induktori) ietekmē proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs, ritonavīra un lopinavīra vai ritonavīra un tipranavīra kombinācijas, nelfinavīrs un sakvinavīrs. Tie nav pētīti, un tādēļ tos nav ieteicams izmantot ārstēšanai vienlaicīgi ar Pradaxa.

P-gp substrāti

Digoksīns: Pētījumā, kurā piedalījušies 24 veseli cilvēki, Pradaxa lietojot vienlaikus ar digoksīnu, netika novērotas digoksīna iedarbības un klīniski nozīmīgas dabigatrāna iedarbības pārmaiņas.

Vienlaicīga lietošana ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un selektīviem serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI)

SSAI un SNAI palielināja asiņošanas risku RE-LY pētījumā visās pacientu grupās.

Kuņģa pH

Pantoprazols: Pradaxa lietojot vienlaikus ar pantoprazolu, tika novērota dabigatrāna laukuma zem plazmas koncentrācijas un laika līknes samazināšanās par aptuveni 30 %. Pantoprazols un citi protonu sūkņa inhibitori (PSI) tika lietoti vienlaikus ar Pradaxa klīniskajos pētījumos, un vienlaicīgas PSI lietošanas laikā Pradaxa efektivitātes samazināšanās netika novērota.

Ranitidīns: ranitidīna lietošanai vienlaikus ar Pradaxa nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dabigatrāna uzsūkšanās apjomu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Ir maz datu par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecēm.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Pradaxa nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Barošana ar krūti

Nav klīnisku datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem barošanas periodā ar krūti.

Ārstēšanas laikā ar Pradaxa barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja ietekmi uz mātīšu auglību, kas izpaudās kā samazināta ielīgздоšanās un palielināts spontāno abortu biežums pirms ielīgздоšanās, lietojot devu 70 mg/kg (kas atbilst 5 reizes augstākai koncentrācijai plazmā nekā pacientiem). Nekāda cita ietekme uz mātīšu auglību netika novērota. Tēviņu auglība netika ietekmēta. Lietojot mātītei toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 5 - 10 reizes augstāka nekā lietojot pacientiem), žurkām un trušiem novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un embriofetālo dzīvotspēju līdz ar palielinātu augļa variāciju biežumu. Pre- un postnatālajā pētījumā, lietojot mātītēm toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 4 reizes augstāka nekā pacientiem novērotā), novēroja palielinātu augļa mirstību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pradaxa neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Kopumā 10 795 pacienti tika ārstēti 4-6 aktīvi kontrolētos VTE profilakses pētījumos ar vismaz vienu zāļu devu. No tiem 6684 tika ārstēti ar 150 mg vai 220 mg Pradaxa dienā.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir asiņošana, kas rodas kopumā aptuveni 14 % pacientu: smagas asiņošanas gadījumu biežums (tajā skaitā brūces asiņošanas) ir mazāks nekā 2 %.

Lai arī klīniskajos pētījumos reti novērota, var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat fatāla iznākuma.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā blakusparādības iedalītas pēc orgānu sistēmu grupas (OSG) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

OSG ieteiktais termins.	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Bieži
Anēmija	Retāk
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk
Trombocitopēnija	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti
Angioneirotiska tūska	Reti
Nātrene	Reti
Nieze	Reti
Izsitumi	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	
Intrakraniāla hemorāģija	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hematoma	Retāk

Brūces asiņošana	Retāk
Asiņošana	Reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Deguna asiņošana	Retāk
Hemoptīze	Reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Retāk
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk
Hemoroidāla asiņošana	Retāk
Caureja	Retāk
Slikta dūša	Retāk
Vemšana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta čūlas, ieskaitot barības vada čūlas	Reti
Gastroezofagīts	Reti
Gastroezofagāla refluksa slimība	Reti
Sāpes vēderā	Reti
Dispepsija	Reti
Disfāģija	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Traucēta aknu darbība/izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Bieži
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Hemorāģijas ādā	Retāk
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Hemartroze	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ģenitouroloģiska asiņošana, ieskaitot hematūriju	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Asiņošana injekcijas vietā	Reti
Katetrizācijas vietas asiņošana	Reti
Asiņaini izdalījumi	Reti
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Traumatiska asiņošana	Retāk
Asiņošana pēc manipulācijas	Retāk
Izdalījumi pēc manipulācijas	Retāk
Izdalījumi no brūces	Retāk
Asiņošana incīzijas vietā	Retāk
Hematoma pēc manipulācijas	Reti
Anēmija pēc operācijas	Reti
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	
Brūces drenēšana	Reti
Drenēšana pēc manipulācijas	Reti

Asiņošana

5. tabulā attēlots pacientu daudzums (%), kuriem divos pivotālos klīniskajos pētījumos VTE profilaktiskās ārstēšanas laikā radās blakusparādība – asiņošana, ņemot vērā devu.

5. tabula. Pacientu daudzums (%), kuriem radās blakusparādība – asiņošana

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg N (%)	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg N (%)	Enoksaparīns N (%)
Ārstētie pacienti	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Apjomīga asiņošana	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Jebkāda asiņošana	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Blakusparādības – masīvas asiņošanas – definīcija RE-NOVATE un RE-MODEL pētījumos bija šāda:

- asiņošana ar letālu iznākumu
- klīniski izteikta asiņošana, kuras apjoms bija lielāks par gaidāmo un kura bija saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par ≥ 20 g/l (atbilst 1,24 mmol/l) lielākā apmērā, nekā bija paredzams
- klīniski izteikta asiņošana, kuras apjoms pārsniedza paredzamo un kuras dēļ bija nepieciešams pārliet $\geq$ par 2 vienībām saspiestu šūnu vai pilnasiņu vairāk, nekā bija paredzams
- simptomātiska retroperitoneāla, intrakraniāla, intraokulāra vai intraspīnāla asiņošana
- asiņošana, kuras dēļ nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana
- asiņošana, kuras rezultātā vajadzīga atkārtota operācija

Objektīva testēšana bija nepieciešama retroperitoneālai asiņošanai (ultraskaņas vai datortomogrāfijas (DT) skenēšana) un intrakraniālai un intraspīnālai asiņošanai (DT skenēšana vai magnētiskās rezonanses attēlveidošana).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/risku attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par ieteiktajām lielāka dabigatrāna eteksilāta deva pakļauj pacientu palielinātam asiņošanas riskam.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas testi var palīdzēt noteikt asiņošanas risku (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Kalibrēts kvantitatīvais aTL tests vai atkārtoti aTL mērījumi ļauj prognozēt laiku, kādā tiks sasniegta noteikta dabigatrāna koncentrācija (skatīt 5.1. apakšpunktu), arī tādā gadījumā, ja ir sākti papildu pasākumi, piemēram, dialīze.

Pārmērīga antikoagulācija var būt par iemeslu Pradaxa terapijas pārtraukšanai. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jā saglabā adekvāta diurēze. Atkarībā no klīniskās situācijas, pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša uzturoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze un asins tilpuma aizstāšana.

Situācijās, kad nepieciešama ātra Pradaxa antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams Praxbind (idarucizumabs)- specifiskas Pradaxa antikoagulējošo darbību neitralizējošas zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Var apsvērt koagulācijas faktoru koncentrātu (aktivēto vai ne-aktivēto) vai rekombinētā VIIa faktora

lietošanu. Ir eksperimentāli pierādījumi, kas apliecina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulējošās darbības novēršanā, taču to lietderība klīniskos apstākļos un arī ietekme uz atkārtotu trombemboliju iespējamo risku vēl nav pierādīta. Koagulācijas testi var kļūt maldinoši pēc ieteikto koagulācijas faktoru koncentrātu ievadīšanas. Interpretējot šo testu rezultātus, jābūt uzmanīgiem. Gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai lietoti ilgstošas darbības antiagreganti, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

Apjomīgas asiņošanas gadījumos, jāapsver koagulācijas speciālista, ja tāds pieejams, konsultācija.

Tā kā spēja saistīties ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrāns ir dializējams; klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota klīniskā pieredze, kas pierādītu šāda ārstēšanas paņēmiena lietderību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotisks līdzeklis, tiešas darbības trombīna inhibitori, ATĶ kods: B01AE07.

Darbības mehānisms

Dabigatrāna eteksilāts ir mazas molekulas priekšzāles, kurām nav nekādas farmakoloģiskas aktivitātes. Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts strauji uzsūcas un tiek pārvērsts par dabigatrānu esterāzes katalizētā hidrolīzē plazmā un aknās. Dabigatrāns ir spēcīgs, konkurētspējīgs, atgriezenisks, tiešs trombīna inhibitors. Tā ir galvenā aktīvā viela plazmā.

Trombīns (serīna proteāze) nodrošina fibrinogēna pārveidošanos par fibrīnu asinsreces ķēdē, tāpēc tā nomākšana kavē trombu veidošanos. Dabigatrāns inhibē arī brīvo trombīnu, ar fibrīnu saistīto trombīnu un trombīna izraisīto trombocītu agregāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

In-vivo un *ex-vivo* dzīvnieku pētījumos pierādīta dabigatrāna antitrombotiskā un antikoagulantā iedarbība pēc intravenozas ievadīšanas un dabigatrāna eteksilāta iedarbība pēc perorālas ievadīšanas dažādos dzīvnieku trombozes modeļos.

Balstoties uz II fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem, var apgalvot, ka pastāv skaidri izteikta sakarība starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulējošās iedarbības pakāpi. Dabigatrāns paildzina trombīna laiku (TT), ECT un aPTL.

Kalibrētais kvantitatīvais atšķaidītā TT (dTT) tests sniedz norādi par iespējamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā. Kad kalibrētais atšķaidītā dTT tests uzrāda dabigatrāna plazmas koncentrāciju (kvantitatīvi) robežlīmenī vai zem tā, jāapsver papildus koagulācijas testu- TT, ECT vai aPTL veikšana. ECT var sniegt tiešu norādi par tiešo trombīna inhibitoru aktivitāti.

aPTL tests ir plaši pieejams un sniedz aptuveni norādi par antikoagulējošās darbības intensitāti, kas sasniegta ar dabigatrānu. Tomēr aPTL testam ir ierobežots jutīgums un tas nav piemērots kvantitatīvi precīzai antikoagulējošās darbības novērtēšanai, īpaši tad, ja plazmā ir liela dabigatrāna koncentrācija. Lai arī lieli aPTL raksturlielumi interpretējami uzmanīgi, pagarināts aPTL līmenis norāda, ka pacients saņem antikoagulējošu terapiju.

Kopumā var pieņemt, ka šie antikoagulējošās darbības raksturlielumi varētu liecināt par dabigatrāna līmeni un palīdzēt novērtēt asiņošanas risku, t.i., dabigatrāna minimālo līmeni, kas pārsniedz 90.

percentīli, vai koagulācijas testu, piemēram, aPTL, kas veikts minimālajā līmenī (aPTL robežvērtības skatīt 4.4. apakšpunktā, 2.tabula), uzskata par saistītu ar palielinātu asiņošanas risku.

Ģeometriski vidējā dabigatrāna maksimālā koncentrācija plazmā pēc līdzsvara (pēc 3. dienas) iestāšanās, kas noteikta aptuveni 2 – 4 stundas pēc 220 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas, bija 70,8 ng/ml, bet intervāls 35,2-162 ng/ml (25.-75. statistiski). Dabigatrāna ģeometriski vidējā zemākā koncentrācija, kas noteikta dozēšanas intervāla beigās (24 stundas pēc dabigatrāna 220 mg devas), bija vidēji 22,0 ng/ml, bet intervāls 13,0-35,7 ng/ml (25.-75. statistiski) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Speciālā pētījumā, kur pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30-50 ml/min) saņēma 150 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā, dabigatrāna ģeometriski vidējā zemākā koncentrācija, kas noteikta dozēšanas intervāla beigās bija vidēji 47,5 ng/ml, bet intervāls 29,6-72,2 ng/ml (25.-75. percentīle statistiski).

Pacientiem, kuriem tiek veikta profilaktiska VTE terapija pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilāta reizi dienā,

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle bija 67 ng/ml, nosakot minimālajā līmenī (20 - 28 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu),
- aPTL 90. percentīle minimālajā līmenī (20 - 28 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija 51 sekunde, kas 1,3 reizes pārsniegtu normas augšējo robežu.

Pacientiem, kuriem tika veikta profilaktiska VTE terapija pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilāta reizi dienā, ECT netika noteikts.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Klīniskie pētījumi par venozās trombembolijas (VTE) profilaksi pēc lielas locītavu protezēšanas operācijas

Divos lielos randomizētos, paralēlu grupu, dubultmaskētos devas apstiprināšanas pētījumos pacienti, kuriem tiek veikta plānveida liela ortopēdiska operācija (ceļa locītavas protezēšanas operācija un gūžas locītavas protezēšanas operācija), saņēma Pradaxa 75 mg vai 110 mg 1 - 4 stundu laikā pēc operācijas un pēc tam 150 mg vai 220 mg dienā, nodrošinot hemostāzi, vai enoksaparīnu 40 mg dienā pirms operācijas un pēc tam katru dienu.

RE-MODEL pētījumā (ceļa locītavas protezēšana) ārstēšana ilga 6 – 10 dienas un RE-NOVATE pētījumā (gūžas locītavas protezēšana) - 28 – 35 dienas. Kopumā tika ārstēti attiecīgi 2076 pacienti (celis) un 3494 (gūža).

Kopējais visa veida VTE (tajā skaitā PATE, proksimālas un distālas DzVT, kā simptomātiskas, tā asimptomātiskas, noteiktas ar parasto venogrāfiju) un citu iemeslu izraisīto nāves gadījumu skaits bija abu pētījumu primārais mērķis. Kopējais nozīmīgas VTE (tajā skaitā PATE un proksimālas DzVT, kā simptomātiskas, tā asimptomātiskas, noteiktas ar parasto venogrāfiju) un citu iemeslu izraisīto nāves gadījumu skaits bija abu pētījumu sekundārais galarezultāts un tiek uzskatīts par klīniski atbilstošu. Abu pētījumu rezultāti parādīja, ka Pradaxa 220 mg un 150 mg antitrombotiskais efekts statistiski nav mazāks kā enoksaparīnam attiecībā uz kopējo VTE un visa veida cēloņu mirstību. Rezultāti attiecībā uz nozīmīgu VTE un ar VTE saistītu mirstību 150 mg devai bija nedaudz sliktāki kā enoksaparīnam (6. tabula). Labāki rezultāti bija 220 mg devai, kura attiecībā uz nozīmīgu VTE uzrādīja nedaudz labākus rezultātus kā enoksaparīns (6. tabula).

Klīniskie pētījumi tika veikti pacientu populācijā ar vidējo vecumu > 65 gadiem.

3. fāzes klīniskajos pētījumos netika novērotas atšķirības attiecībā uz efektivitāti un drošību starp vīriešiem un sievietēm.

RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumu populācijā (ārstēti 5539 pacienti) 51 % vienlaicīgi bija hipertensija, 9 % diabēts, 9 % koronāro artēriju slimība un 20 % venozā nepietiekamība anamnēzē. Neviena no šīm slimībām neietekmēja dabigatrāna iedarbību attiecībā uz VTE profilaksi vai asiņošanas biežumu.

Nozīmīgu VTE un ar VTE saistītas mirstības vērtējamo rezultātu dati bija homogēni attiecībā uz primāro efektivitātes galarezultātu un ir norādīti 6. tabulā.

Dati par kopējo ar VTE un citiem cēloņiem saistīto mirstību ir norādīti 7. tabulā.

Aprēķinātie nozīmīgas asiņošanas vērtējamie rezultāti ir parādīti tālāk 8. tabulā.

6. tabula. Nozīmīgu VTE un ar VTE saistītas mirstības analīze ārstēšanas periodā RE-MODEL un RE-NOVATE ortopēdiskās ķirurģijas pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
N	909	888	917
Sastopamība (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,78	1,09	
95 % TI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (ceļa locītava)			
N	506	527	511
Sastopamība (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,73	1,08	
95 % TI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

7. tabula. Kopējās ar VTE un ar visiem cēloņiem saistītās mirstības analīze ārstēšanas periodā RE-MODEL un RE-NOVATE ortopēdiskās ķirurģijas pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
N	880	874	897
Sastopamība (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,9	1,28	
95 % TI	0,63; 1,29	0,93; 1,78	
RE-MODEL (ceļa locītava)			
N	503	526	512
Sastopamība (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,97	1,07	
95 % TI	0,82; 1,13	0,92; 1,25	

8. tabula. Nozīmīgas asiņošanas gadījumi katras terapijas gadījumā atsevišķi RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
Ārstētie pacienti N	1146	1163	1154
NAG skaits N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ceļa locītava)			
Ārstētie pacienti N	679	703	694
NAG skaits N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Pediatriskā populācija

Eiropas zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pradaxa pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolisko notikumu profilaksei apstiprinātajā indikācijā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Klīniskie pētījumi par trombembolijas profilaksi pacientiem ar mākslīgām sirds vārstulēm

II fāzes pētījumā dabigatrāna eteksilātu un varfarīnu lietoja 252 pacientiem pēc nesenas sirds mākslīgās vārstules protezēšanas operācijas (vēl atrodies slimnīcā pēcoperācijas periodā) un pacientiem, kuriem mākslīgās sirds vārstules protezēšanas operācija veikta vairāk nekā pirms 3 mēnešiem. Vairāk trombembolijas gadījumu (galvenokārt insultus un simptomātisku/asimptomātisku mākslīgā vārstuļa trombozi) un vairāk asiņošanas gadījumu novēroja ar dabigatrāna eteksilātu nekā ar varfarīnu. Pacientiem agrīnā pēcoperācijas periodā masīvas asiņošanas izpaudās galvenokārt kā hemorāģiskais izsīdums perikardā, īpaši pacientiem, kuri dabigatrāna eteksilāta lietošanu uzsāka agri (t.i. 3. dienā) pēc sirds mākslīgās vārstules protezēšanas operācijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts tiek strauji un pilnīgi pārvērsts par dabigatrānu, kas ir aktīvā forma plazmā. Priekšzāļu dabigatrāna eteksilāta šķelšana esterāžu katalizētā hidrolīzē līdz aktīvajai vielai dabigatrānam ir galvenā metaboliskā reakcija. Dabigatrāna absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas Pradaxa lietošanas bija aptuveni 6,5 %.

Pēc iekšķīgas Pradaxa lietošanas veseliem brīvprātīgajiem dabigatrāna farmakokinētikai raksturīga strauja koncentrācijas palielināšanās plazmā, C_{max} sasniedzot 0,5 - 2,0 stundas pēc lietošanas.

Uzsūkšanās

Pētījumā, kurā tika vērtēta dabigatrāna eteksilāta uzsūkšanās 1-3 stundas pēc operācijas, tika konstatēta salīdzinoši lēna uzsūkšanās, salīdzinot ar absorbciju veseliem brīvprātīgajiem, turklāt raksturīga vienmērīga koncentrācijas un laika līkne bez liela koncentrācijas maksimuma plazmā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc lietošanas pēcoperācijas periodā blakusfaktoru, piemēram, anestēzijas, gastrointestinālas parēzes un ķirurģiskās iejaukšanās, ietekmes dēļ, kas nav atkarīga no perorālās zāļu formas. Turpmākā pētījumā tika pierādīts, ka lēna un aizkavēta uzsūkšanās parasti raksturīga tikai operācijas dienā. Turpmākās dienās dabigatrāna uzsūkšanās ir strauja, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundās pēc zāļu lietošanas. Pārtika neietekmē dabigatrāna eteksilāta biopieejamību, taču aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā par 2 stundām.

Lietojot kapsulas perorāli bez hidroksipropilmetilcelulozes (HPMC) apvalka, biopieejamība var paaugstināties līdz 75 % pēc vienreizējas devas lietošanas un 37% - līdzsvara koncentrācijā, salīdzinot ar standarta kapsulu. Tādēļ vienmēr jā saglabā HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanās laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības.

Tāpēc pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, tā jānorij vesela un tās saturu nedrīkst pārkaisīt vai iemaisīt ēdienā vai dzērienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Tika konstatēta zema (34 – 35 %), no koncentrācijas neatkarīga dabigatrāna piesaistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem. Dabigatrāna izkļedes tilpums ir 60 – 70 litru, kas pārsniedz kopējo organisma šķidruma daudzumu un liecina par vidēju dabigatrāna izkļedi audos.

C_{max} un laukums zem koncentrācijas un laika līknes plazmā bija proporcionāls devai. Pēc C_{max} dabigatrāna koncentrācija plazmā bieksponeciāli samazinās ar vidējo terminālo pusperiodu 11 stundas veseliem gados vecākiem indivīdiem. Pēc vairāku devu lietošanas novēroja aptuveni 12–14 stundas ilgu terminālo pusperiodu. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas. Eliminācijas pusperiods ir pagarināts nieru darbības traucējumu gadījumā, kā parādīts 8. tabulā.

Biotransformācija

Dabigatrāna metabolisms un izvadīšana tika pētīta pēc vienas radioaktīvi iezīmēta dabigatrāna devas intravenozas ievadīšanas veseliem vīriešiem. Pēc intravenozas devas ievadīšanas dabigatrāna radītā radioaktivitāte tika izvadīta galvenokārt ar urīnu (85 %). Ar izkārnījumiem tika izvadīti 6 % lietotās devas. 168 stundas pēc devas ievadīšanas kopējā izvadītā radioaktivitāte bija 88 – 94 % ievadītās devas.

Dabigatrāns tiek konjugēts, veidojot farmakoloģiski aktīvus acilglikuronīdus. Ir četri izomēri – 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglikuronīdi, un katrs no tiem veido mazāk par 10 % kopējā dabigatrāna plazmā. Citu metabolītu zīmju daudzums bija nosakāms tikai ar ļoti jutīgām analīzes metodēm. Dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt nemainītā veidā ar urīnu ar aptuveno ātrumu 100 ml/min, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam.

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja

I fāzes pētījumos dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) pēc perorālas Pradaxa lietošanas brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL 30 – 50 ml/min) ir aptuveni 2,7 reizes lielāka nekā brīvprātīgajiem bez nieru mazspējas.

Nelielam brīvprātīgo skaitam ar smagu nieru mazspēju (CrCL 10 – 30 ml/min) dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) bija aptuveni 6 reizes lielāka un eliminācijas pusperiods aptuveni 2 reizes ilgāks nekā tas, kas novērots populācijā bez nieru mazspējas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

9. tabula. Kopējā dabigatrāna eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem un cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem

Glomerulārās filtrācijas ātrums (CrCL) [ml/min]	g vid. (gCV%; diapazons) eliminācijas pusperiods [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)

Dabigatrāna izvadīšana hemodialīzē tika pētīta 7 pacientiem ar terminālu nieru slimību (ESRD) un bez priekškambaru mirdzaritmijas. Dialīze tika veikta ar dializāta plūsmu 700 ml/min, četras stundas ar asins plūsmas ātrumu 200 ml/min. vai 350 – 390 ml/min. Tādējādi tika izvadīts attiecīgi 50 % līdz 60 % brīvās vai kopējās dabigatrāna koncentrācijas. Dialīzē izvadītais zāļu daudzums ir proporcionāls asins plūsmas ātrumam līdz pat asins plūsmas ātrumam 300 ml/min. Dabigatrāna antikoagulējošā darbība pavājinājās līdz ar koncentrācijas samazināšanos plazmā, un FK/FD attiecību šī procedūra neietekmēja.

Gados vecāki pacienti

Specifiskos I fāzes farmakokinētikas pētījumos ar gados vecākiem indivīdiem novērota AUC palielināšanās par 40 – 60 % un C_{max} palielināšanās par vairāk nekā 25 % salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem. Vecuma ietekme uz dabigatrāna iedarbības līmeni apstiprināta RE-LY pētījumā, kurā pacientiem, kuru vecums bija >75 gadi, zemākā koncentrācija bija aptuveni par 31 % augstāka, bet pacientiem, kuru vecums bija <65 gadi, — aptuveni par 22 % zemāka nekā pacientiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

12 indivīdiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (*Child Pugh B*) netika konstatētas dabigatrāna kopējās iedarbības pārmaiņas salīdzinājumā ar 12 kontrolgrupas pārstāvjiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Pacientiem ar ķermeņa masu >100 kg dabigatrāna zemākā koncentrācija bija aptuveni par 20 % zemāka nekā pacientiem ar ķermeņa masu 50–100 kg robežās. Vairums (80,8 %) pacientu bija ≥50 kg un <100 kg kategorijā, un skaidras atšķirības netika konstatētas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pieejami ierobežoti dati par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≤50 kg.

Dzimums

Primārajos VTE profilakses pētījumos aktīvās vielas iedarbība sievietēm bija par aptuveni 40 %- 50 % lielāka, un devas pielāgošanu neiesaka.

Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības dabigatrāna farmakokinētikā un farmakodinamikā baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Farmakokinētiska mijiedarbība

Izplūdes transportproteīna P-gp substrāts ir nevis dabigatrāns, bet tā pirmszāles dabigatrāna eteksilāts. Tādēļ pētīta vienlaicīga lietošana ar P-gp transportproteīna inhibitoriem (amiodaronu, verapamilu, klaritromicīnu, hinidīnu, dronedaronu, tikagrenolu un ketokonazolu) un induktoriem (rifampicīnu) (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

In vitro mijiedarbības pētījumos nav konstatēta nekāda galveno citohroma P450 izoenzīmu inhibīcija vai indukcija. Tas ir apstiprināts *in vivo* pētījumos veselīem brīvprātīgajiem, kuriem nekonstatēja nekādu mijiedarbību starp šo terapiju un šādām aktīvām vielām: atorvastatīns (CYP3A4), digoksīns (P-gp transportvielas mijiedarbība) un diklofenaks (CYP2C9).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos novēroto iedarbību radīja dabigatrāna pārmērīga farmakodinamiskā iedarbība.

Ietekme uz mātīšu auglību, lietojot zāles pa 70 mg/kg (piecas reizes pārsniedz iedarbību plazmā pacientiem), izpaudās ar implantācijas biežuma mazināšanos un biežāku augļa zaudēšanu pirms implantācijas. Žurkām un trušiēm devās, kas bija toksiskas mātītēm (5 - 10 reizes pārsniedza iedarbības apjomu plazmā pacientiem), tika novērota augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas mazināšanās, kā arī augļu atšķirību palielināšanās. Pre- un postnatālā pētījumā embriju mirstības palielināšanās tika novērota pēc devām, kas bija toksiskas mātītēm (deva atbilst iedarbības līmenim plazmā, kas ir 4 reizes lielāks par pacientiem novēroto).

Toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pelēm visā to dzīves garumā dabigatrānam netika konstatēta tumorigēna iedarbība, lietojot maksimālās devas līdz 200 mg/kg.

Dabigatrāns, dabigatrāna eteksilāta mesilāta aktīvā daļa, ir noturīgs apkārtējā vidē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas pildījums

- Vīnskābe
- Akācija
- Hipromeloze
- Dimetikons 350
- Talks
- Hidroksipropilceluloze

Kapsulas apvalks

- Karagināns
- Kālija hlorīds
- Titāna dioksīds
- Indigokarmīns (E132)
- Saulrieta dzeltenais (E110)
- Hipromeloze

Melnā apdrukas tinte

- Šellaka
- Melnais dzelzs oksīds (E172)
- Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blisteri un pudele: 3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteriepakoju

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pudele

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kastītē pa 10 x 1, 30 x 1 vai 60 x 1 cietajām kapsulām perforētā alumīnija blisteriepakojumā ar vienu devu kontūrligzdā. Turklāt, kastītē pa 6 blisterplāksnītēm (60 x 1) perforētā alumīnija baltā blisteriepakojumā ar vienu devu kontūrligzdā.

Polipropilēna pudele ar skrūvējamu vāciņu ar 60 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Izņemot Pradaxa kapsulas no blisteriepakojuma, lūdzu, sekojiet šādiem norādījumiem:

- Tikai viens blisters jāatdala no blisterplāksnītes, noplēšot to pa perforācijas līniju.
- Jānoņem klājošo foliju un jāizņem kapsula.
- Cietās kapsulas nedrīkst spiest cauri blistera folijai.
- Blistera foliju drīkst noņemt tikai tad, kad nepieciešama cietā kapsula.

Izņemot cieto kapsulu no pudeles, lūdzu, ievērojiet šādus norādījumus:

- Vāciņš atveras, to piespiežot un pagriežot.
- Pēc kapsulas izņemšanas, pudelītei jāatliek vāciņš atpakaļ nekavējoties un tā stingri jāaizver.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 18. marts 2008
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 17. janvāris 2013

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pradaxa 110 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā cietajā kapsulā ir 110 mg dabigatrāna eteksilāta (*dabigatranum etexilatum*) (mesilāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

katrā cietajā kapsulā ir 3 mikrogrami saulrieta dzeltenā (E110)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulas ar gaiši zilu necaurspīdīgu vāciņu un krēmkrāsas necaurspīdīgu 1. izmēra korpusu, kurā ir dzeltenīgas pelletes. Vāciņam ir uzdrukāts Boehringer Ingelheim kompānijas simbols, korpusam – R110.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Primārā venozu trombembolisku notikumu profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju (NVPM) ar vienu vai vairākiem riska faktoriem, tādiem kā pārciests insults vai tranzitora išēmijas lēkme (TIL); vecums ≥ 75 gadi; sirds mazspēja ($\geq$ II. pakāpe NYHA- *New York Heart Association*); cukura diabēts; hipertensija.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Primārā venozās trombembolijas profilakse ortopēdiskā ķirurģijā (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pacienti pēc plānveida ceļa locītavas protezēšanas

Ieteicamā Pradaxa deva ir 220 mg vienu reizi dienā, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg. Ārstēšana jāsāk ar vienu 110 mg kapsulu iekšķīgi 1 – 4 stundas laikā pēc operācijas un pēc tam jāturpina ar 2 kapsulām vienu reizi dienā kopā 10 dienas.

Pacienti pēc plānveida gūžas locītavas protezēšanas

Ieteicamā Pradaxa deva ir 220 mg vienu reizi dienā, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg. Ārstēšana jāsāk ar vienu 110 mg kapsulu iekšķīgi 1 – 4 stundas laikā pēc operācijas un pēc tam jāturpina ar 2 kapsulām vienu reizi dienā kopā 28-35 dienas.

Sekojošām grupām ieteicamā deva Pradaxa ir 150 mg, lietojot 2 kapsulas pa 75 mg.

Ārstēšana jāsāk ar vienu 75 mg kapsulu iekšķīgi 1 – 4 stundas laikā pēc operācijas un pēc tam jāturpina ar 2 kapsulām vienu reizi dienā, kopā 10 dienas (pēc ceļa locītavas protezēšanas) vai 28-35 dienas (pēc gūžas locītavas protezēšanas):

- Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30-50 ml/min [skatīt Nieru darbības traucējumi (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)])
- Pacienti, kuri lieto verapamilu, amiodaronu, hinidīnu [Skatīt Pradaxa Mijiedarbība ar viegliem līdz vidēji spēcīgiem P-glikoproteīniem (P-gp) inhibitoriem, kā piemēram, amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)]
- 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem [skatīt Gados vecāki pacienti (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)]

Abu protezēšanas veidu gadījumā, ja hemostāze nav nodrošināta, terapijas sākšana jāaizkavē. Ja terapija netiek sākta operācijas dienā, tā jāsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Nieru funkcijas novērtējums (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā):

Visiem pacientiem:

- Pirms Pradaxa terapijas uzsākšanas jānovērtē nieru funkcija, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu smagus nieru darbības traucējumus (CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem terapija ar Pradaxa ir kontrindicēta
- Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos)

Pradaxa klīnisko pētījumu laikā nieru funkciju novērtēšanai (CrCL ml/min) tika lietota *Cockcroft-Gault* metode (skatīt Pradaxa 75 mg 4.2. apakšpunktu).

Šī metode ir ieteicama, ja CrCL pacientam tiek noteikts pirms Pradaxa lietošanas un Pradaxa lietošanas laikā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumi (CrCL < 30 ml/min) terapija ar Pradaxa ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30-50 ml/min) klīniskā pieredze ir ierobežota. Šo pacientu ārstēšanā jāievēro piesardzība. Ieteicamā deva ir 150 mg vienu reizi dienā kā 2 kapsulas pa 75 mg (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pradaxa un vieglu līdz vidēji spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru, piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila, vienlaicīga lietošana (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu, Pradaxa deva ir jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas Pradaxa 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šai gadījumā Pradaxa un šīs zāles jālieto vienlaicīgi.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, jāapsver Pradaxa devas samazināšana līdz 75 mg dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Klīniskā pieredze ar šo zāļu lietošanu gados vecākiem pacientiem (> 75 gadu vecuma) ir ierobežota. Šo pacientu ārstēšanā jāievēro piesardzība. Ieteicamā deva ir 150 mg vienu reizi dienā kā 2 kapsulas pa 75 mg (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Tā kā nieru darbības traucējumi biežāk ir novērojami vecākiem cilvēkiem (> 75 gadu vecuma), nieru funkcija jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas ar Pradaxa, aprēķinot CrCL, lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min). Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos, utt.) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem, kuros pētīja VTE profilaksi pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi, ir kontrindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ķermeņa masa (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Ir ļoti maz klīniskās pieredzes ar zāļu lietošanu ieteicamā devā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 50 kg vai > 110 kg. Ievērojot pieejamos klīniskos un kinētiskos datus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet ieteicama cieša klīniskā uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pamatojoties uz pieejamiem klīniskajiem un kinētiskajiem datiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pāreja (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

No Pradaxa terapijas uz parenterālu antikoagulantu

Pirms pāriet no Pradaxa uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz Pradaxa

Pārtraukt parenterāla antikoagulanta lietošanu un uzsākt dabigatrāna eteksilātu 0–2 stundas pirms aizvietošanas terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Pradaxa nav piemērota lietošanai pediātriskā populācijā primārās venozu trombembolisku notikumu profilakses indikācijā pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

Izlaista deva (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Ieteicams turpināt lietot atlikušās dabigatrāna eteksilāta dienas devas tajā pašā laikā nākamajā dienā.

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Devas (Insulta profilakse ātriju fibrilācijā (SPAF), DzVT/PE)

Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori (SPAF)

Ieteicamā Pradaxa dienas deva ir 300 mg, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā. Terapija jāturpina ilgstoši.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE (DzVT/PE) profilakse pieaugušajiem

Pradaxa ieteicamā dienas deva ir 300 mg, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divreiz dienā pēc vismaz 5 dienu ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu. Terapijas ilgums jānosaka individuāli pēc rūpīgas ārstēšanas sniegto ieguvumu izvērtēšanas salīdzinājumā ar asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši) jāizvēlas īslaicīgu riska faktoru gadījumā (piemēram, nesena operācija, trauma, imobilizācija), un ilgāka ārstēšana jāizvēlas pastāvīgu riska faktoru vai idiopātiskas DzVT vai PE gadījumā.

SPAF, DzVT/PE

Turpmāk minētajām grupām Pradaxa ieteicamā dienas deva ir 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divreiz dienā:

- 80 gadus veci vai vecāki pacienti;
- pacienti, kuri vienlaicīgi saņem verapamilu.

Turpmāk minētajām grupām Pradaxa 300 mg vai 220 mg dienas deva jāizvēlas, pamatojoties uz trombembolijas un asiņošanas riska individuālu novērtējumu:

- 75 – 80 gadus veci pacienti;
- pacienti, kuriem ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi;
- pacienti, kuriem ir gastrīts, ezofagīts vai gastroezofageālā atvīļņa slimība;
- citi pacienti, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks.

Ieteikums DzVT/ PE pacientiem lietot 220 mg Pradaxa pa vienai 110 mg kapsulai divreiz dienā ir pamatots ar farmakokinētiskām un farmakodinamiskām analīzēm un nav pētīts šajā klīniskajā situācijā.

Skatīt zemāk un 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Pacientiem jānorāda, ka dabigatrāna nepanesības gadījumā viņiem nekavējoties jāsaazinās ar ārstējošo ārstu, lai veiktu pāreju uz citu pieņemamu ārstēšanu ar priekšskambaru mirdzaritmiju saistīta insulta un SEE profilaksei vai DzVT/ PE.

Gados vecāki pacienti (SPAF, DzVT/PE)

Pacienti 75 – 80 gadu vecumā jāārstē ar 300 mg dienas devu, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā. Ja ir zems trombembolijas risks un augsts asiņošanas risks, pēc ārsta ieskatiem individuāli var apsvērt 220 mg devu, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstināta asiņošanas riska dēļ šajā populācijā pacienti no 80 gadu vecuma jāārstē ar 220 mg dienas devu, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā.

Tā kā nieru darbības traucējumi biežāk ir novērojami vecākiem cilvēkiem (> 75 gadu vecuma), nieru funkcija jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas ar Pradaxa, aprēķinot CrCL, lai izslēgtu pacientus ar

smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$). Ārstēšanas laikā nieru funkcija pacientiem jānovērtē vismaz vienreiz gadā, vai biežāk pēc nepieciešamības tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos, utt.) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar asiņošanas risku (SPAF, DzVT/PE)

Pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktu) rūpīgi klīniski jānovēro (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Pēc ārsta ieskatiem jālemj par devas pielāgošanu, pamatojoties uz iespējamā ieguvuma un riska izvērtējumu konkrētajam pacientiem. Koagulācijas tests (skatīt 4.4. apakšpunktu) var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks pārmēru intensīvas dabigatrāna iedarbības dēļ. Ja pacientiem ar augstu asiņošanas risku konstatē pārmēru intensīvu dabigatrāna iedarbību, ieteicama 220 mg deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā. Ja rodas klīniski nozīmīga asiņošana, ārstēšana jāpārtrauc.

Pacientiem ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo atvili var apsvērt devu 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā, jo viņiem ir paaugstināts apjomīgas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru funkcijas novērtējums (SPAF, DzVT/PE):

Visiem pacientiem:

- Pirms Pradaxa terapijas uzsākšanas jānovērtē nieru funkcija, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu smagus nieru darbības traucējumus ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem terapija ar Pradaxa ir kontrindicēta
- Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos)

Papildus prasības pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem virs 75 gadu vecuma:

- Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē vismaz vienreiz gadā, vai biežāk pēc nepieciešamības tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos, utt.).

Pradaxa klīnisko pētījumu laikā nieru funkciju novērtēšanai ($\text{CrCL} \text{ ml/min}$) tika lietota *Cockcroft-Gault* metode (skatīt Pradaxa 75 mg 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi (SPAF, DzVT/PE)

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) ārstēšana ar Pradaxa ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL} 50 - \leq 80 \text{ ml/min}$) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL} 30 - 50 \text{ ml/min}$) rekomendējamā Pradaxa dienas deva arī ir 300 mg, lietojot pa 15 mg divreiz dienā. Tomēr pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku jāapsver devas samazināšana līdz 220 mg dienā, lietojot 110 mg divreiz dienā (skatīt apakšpunktu 4.4. un 5.2.). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Pradaxa un vieglu līdz vidēji spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru, t.i., amiodarona, hinidīna vai verapamila, vienlaicīga lietošana (SPAF, DzVT/PE)

Devas pielāgošana nav nepieciešama vienlaicīgai lietošanai ar amiodaronu vai hinidīnu (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Devas samazināšana līdz 220 mg, lietojot 110 mg divreiz dienā, nepieciešama pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto dabigatrāna eteksilātu un verapamilu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šajos gadījumos Pradaxa un verapamils jālieto vienlaicīgi.

Ķermeņa masa (SPAF, DzVT/PE)

Ievērojot pieejamos klīniskos un kinētiskos datus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet ieteicama cieša klīniskā uzraudzība pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums (SPAF, DzVT/PE)

Pamatojoties uz pieejamiem klīniskajiem un kinētiskajiem datiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi (SPAF, DzVT/PE)

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) tika izslēgti no galvenajiem pētījumiem. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc Pradaxa lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pāreja (SPAF, DzVT/PE)

No Pradaxa terapijas uz parenterālu antikoagulantu

Pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu, pēc pēdējās devas lietošanas ieteicams nogaidīt 12 stundas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz Pradaxa

Pārtraukt parenterāla antikoagulanta lietošanu un uzsākt dabigatrāna eteksilātu 0 – 2 stundas pirms aizvietošanas terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No Pradaxa terapijas uz K vitamīna antagonistiem (KVA)

Pamatojoties uz CrCL, uzsākšana jāpielāgo sekojoši:

- CrCL $\geq$ 50 ml/min, KVA jāuzsāk 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas
- CrCL $\geq$ 30- < 50 ml/min, KVA jāuzsāk 2 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas

Tā kā Pradaxa var palielināt INR, INR KVA ietekmi labāk uzrādīs tikai pēc tam, kad Pradaxa lietošana būs pārtraukta vismaz divas dienas. Līdz tam INR jāvērtē piesardzīgi.

No K vitamīna antagonistiem (KVA) uz Pradaxa

KVA lietošana jāpārtrauc. Dabigatrāna eteksilātu var lietot, tiklīdz starptautiskā normalizētā attiecība (INR) ir <2,0.

Kardioversija (SPAF, DzVT/PE)

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu.

Pediatriskā populācija (SPAF)

Pradaxa nav piemērota lietošanai pediatriskā populācijā insulta un sistēmiskas embolijas profilakses indikācijā pacientiem ar NVPM.

Pediatriskā populācija (DzVT/PE)

Pradaxa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no dzimšanas brīža līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nav iespējams sniegt.

Izlaista deva (SPAF, DzVT/PE)

Aizmirstu dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palikušas 6 stundas. Ja līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž.

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Lietošanas veids (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā, SPAF, DzVT/PE profilakse)

Pradaxa var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Pradaxa kapsula jānorij vesela, uzderot glāzi ūdens, lai nodrošinātu tās nokļūšanu kuņģī.

Pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, lai izvairītos no paaugstināta asiņošanas riska (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.2. apakšpunktu)
- Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana
- Organiski bojājumi vai stāvokļi, kuri var tikt uzskatīti par spēcīgas asiņošanas riska faktoriem. Tie iespējams ir esoša vai nesen bijusi kuņģa vai zarnu trakta čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi, kas ar lielu iespējamību var asiņot, nesena galvas smadzeņu vai muguras trauma, nesena galvas smadzeņu, muguras vai acu operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, diagnosticētas vai iespējamās paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas
- Vienlaikus terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, kā piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt), izņemot specifiskus antikoagulantu terapijas pārejas gadījumus (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai gadījumos, kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi
- Vienlaikus terapija ar ketokonazolu, ciklosporīnu, itraconazolu un dronedaronu sistēmiskai lietošanai (skatīt 4.5. apakšpunktu)
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 NAR tika izslēgti no galvenajiem pētījumiem. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama.

Hemorāģijas risks

Dabigatrāna eteksilāts jālieto piesardzīgi apstākļos ar palielinātu asiņošanas risku un situācijās, kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi kavējot trombocītu agregāciju. Dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā asiņošana var notikt jebkurā vietā. Ja neizskaidrojami pazeminās hemoglobīns un/vai hematokrīts vai asinsspiediens, jāmeklē asiņošanas vieta.

Dzīvību apdraudošas vai nekontrolējamas asiņošanas situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams Praxbind (idarucizumabs)- specifiskas antikoagulējošo darbību neitralizējošas zāles (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Ar palielinātu dabigatrāna līmeni plazmā saistīti šādi faktori: pavājināta nieru darbība (CrCL 30 – 50 ml/min), vecums ≥ 75 gadi, maza ķermeņa masa (<50 kg) vai vienlaicīga viegla līdz vidēji spēcīga P-gp inhibitora (piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila) lietošana (skatīt 4.2., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga tikagrelora lietošana pastiprina dabigatrāna iedarbību un var radīt farmakodinamisku mijiedarbību, palielinot asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pētījumā par insulta un SE profilaksi pieaugušiem pacientiem ar NVPM, dabigatrāna eteksilāts bija saistīts ar lielāku apjomīgas gastrointestinālas (GI) asiņošanas biežumu, kas bija statistiski nozīmīgs dabigatrāna eteksilātam, lietotam 150 mg devā divas reizes dienā. Šādu palielinātu risku novēroja gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadi). Acetilsalicilskābes (ASS), klopidoģrela vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atvilkis palielina GI asiņošanas risku. Šādiem mirdzaritmijas pacientiem jāapsver 220 mg dabigatrāna deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā (un jāseko 4.2. apakšpunktā norādītajām devu rekomendācijām). Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt PSI lietošanu.

Asiņošanas risks var palielināties pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) vai selektīviem serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Visā terapijas laikā ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas pazīmes), jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt 5.1. apakšpunktu).

1. tabulā sniegts kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku. Skatīt arī Kontrindikācijas 4.3. apakšpunktā.

1. tabula. Kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku

Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums ≥ 75 gadi
Faktori, kuri paaugstina dabigatrāna koncentrāciju plazmā	Nozīmīgākie: • Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL 30 – 50 ml/min) • Vienlaicīga P-gp inhibitoru lietošana (daži P-gp inhibitori ir kontrindicēti, skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktus) Mazāk nozīmīgi: • Maza ķermeņa masa (<50 kg)
Farmakodinamiskā mijiedarbība	• ASS • NPL • Klopidoģrels • SSAI vai SNAI • Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi
Slimības/procedūras, kuras saistītas ar īpašu asiņošanas risku	• Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi • Trombocitopēnija vai funkcionālie trombocītu defekti

	• Nesen veikta biopsija, liela trauma • Bakteriāls endokardīts • Ezofagīts, gastrīts un gastroezofageāls atvilkis
--	---

Bojājumu, traucējumu, procedūras un/vai medikamentoza terapijas (tāda kā NPL, antiagreganti, SSAI un SNAI, skatīt 4.5. apakšpunktu) gadījumos, kas nozīmīgi palielina klīniski nozīmīgas asiņošanas risku, rūpīgi jāizvērtē riska- ieguvuma attiecība. Pradaxa jālieto tikai tādos gadījumos, kad ieguvums ir lielāks kā asiņošanas risks.

Pradaxa lietošanas gadījumā parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās iedarbības uzraudzība. Tomēr varētu būt lietderīgi noteikt dabigatrāna izraisīto antikoagulējošo iedarbību, lai izvairītos no pārmērīgi lielas dabigatrāna devas papildu riska faktoru klātbūtnē. Nevar paļauties uz INR testa rezultātiem pacientiem, kuri lieto Pradaxa, un ziņots par pseidopozitīvi paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nav jāveic INR testu. Atšķaidītā trombīna laiks (dTT), ekarīna asinsreces laiks (ECT) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču šie testi nav standartizēti, tāpēc rezultāti jāinterpretē uzmanīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2. tabulā parādītas koagulācijas testu minimālās robežvērtības, kas varētu būt saistītas ar palielinātu asiņošanas risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2. tabula. Koagulācijas testu minimālās robežvērtības, kas varētu būt saistītas ar palielinātu asiņošanas risku

Tests (minimālās vērtības)	Indikācija	
	pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā	SPAF un DzVT/PE
dTT [ng/ml]	>67	> 200
ECT [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	Nav datu	>3
aPTL [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>1,3	>2
INR	Nav jāveic	Nav jāveic

Pacientiem, kuriem attīstās akūta nieru mazspēja, Pradaxa lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ja rodas smaga asiņošana, terapija jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas iemesls (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Zāles, kas palielina asiņošanas risku, nedrīkst lietot vienlaikus ar Pradaxa, vai arī tās jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai

Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai var tikt apsvērta, ja pacienta aTL, ECT vai aPTL nepārsniedz vietējās references augšējo normas robežu.

Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

Paredzams, ka P-gp induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna vai fenitoīna) vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

Pacienti, kuriem tiek veiktas ķirurģiskas operācijas vai invazīvas procedūras, ir pakļauti lielākam asiņošanas riskam. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu.

Kad ārstēšana saistībā ar iejaukšanos uz laiku pārtraukta, jāievēro piesardzība, un nepieciešams antikoagulanta monitorings. Pacientiem ar nieru mazspēju var būt ilgāks dabigatrāna klīrenss (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas jāņem vērā pirms jebkuru procedūru veikšanas. Šādos gadījumos koagulācijas tests (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu) var palīdzēt noteikt, vai hemostāze joprojām ir traucēta.

Akūta ķirurģiska operācija vai neatliekamas procedūras

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja nepieciešama ātra antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams Praxbind (idarucizumabs)- specifiskas Pradaxa darbību neitralizējošas zāles.

Dabigatrāna darbības neitralizēšana pakļauj pacientu pamatslimības izraisītam trombotiskam riskam. Pradaxa terapiju var atsākt 24 stundas pēc Praxbind lietošanas, ja pacients ir klīniski stabils un ir panākta atbilstoša hemostāze.

Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz uz 12 stundām pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē attiecībā pret iejaukšanās steidzamību (par kardioversiju skatīt 4.2. apakšpunktu).

Plānveida ķirurģiska operācija

Ja iespējams, Pradaxa lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms invazīvas vai ķirurģiskas procedūras. Pacientiem ar augstu asiņošanas risku vai apjomīgas operācijas gadījumos, kad var būt nepieciešama pilnīga hemostāze, jāapsver Pradaxa lietošanas pārtraukšana 2-4 dienas pirms operācijas. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem dabigatrāna klīrenss var prasīt ilgāku laiku. Tas jāņem vērā pirms jebkādas procedūras.

3. tabulā ir sniegts kopsavilkums par zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumiem pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām.

3. tabula. Zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām

Nieru funkcija (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Pārtrauciet dabigatrāna lietošanu pirms plānveida operācijas	
		Liels asiņošanas risks vai apjomīga operācija	Standarta risks
≥80	~13	2 dienas iepriekš	24 stundas iepriekš
≥50–<80	~15	2 – 3 dienas iepriekš	1 – 2 dienas iepriekš
≥30–<50	~18	4 dienas iepriekš	2 – 3 dienas iepriekš (>48 stundas)

Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālpunkcija

Tādu procedūru kā spinālā anestēzija gadījumā var būt nepieciešama pilnvērtīga hemostāzes funkcija. Traumatiskas vai atkārtotas punkcijas un epidurālu katetru ilgstošas lietošanas gadījumā var būt palielināts spināla vai epidurāla asinsizplūduma risks. Pēc katetra izņemšanas jānogaida vismaz 2 stundas, pirms tiek lietota pirmā dabigatrāna eteksilāta deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdumam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.

Pēcoperācijas fāze

Pēc invazīvas vai ķirurģiskas procedūras dabigatrāna eteksilāta lietošana jāatsāk tiklīdz klīniskā situācija to pieļauj un ir panākta adekvāta hemostāze.

Pacienti ar asiņošanas risku vai pacienti, kuri ir pakļauti pārmērīgas iedarbības riskam, jo īpaši pacienti ar nieru darbības traucējumiem (CrCL 30 – 50 ml/min) jāārstē piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar augstu ķirurģiskās mirstības risku un iekšējiem trombembolisku notikumu riska faktoriem

Pieejamie dati par dabigatrāna efektivitāti un drošību šādiem pacientiem ir ierobežoti, tādēļ viņi jāārstē, ievērojot piesardzību.

Gūžas lūzuma operācija

Nav datu par Pradaxa lietošanu pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas lūzuma operācija. Tādēļ šādā gadījumā terapija nav ieteicama.

Miokarda infarkts (SPAF)

III fāzes RE-LY pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais miokarda infarkta (MI) biežums bija 0.82, 0.81, un 0.64 % / gadā dabigatrāna eteksilātam 110 mg divreiz dienā, dabigatrāna eteksilātam 150 mg divreiz dienā un varfarīnam, proti, ar dabigatrāna eteksilātu saistītais relatīvais risks salīdzinājumā ar varfarīnu bija 29 % un 27 %. Neatkarīgi no ārstēšanas veida visaugstāko absolūto MI risku novēroja šādās apakšgrupās ar līdzīgu relatīvu risku: pacientiem ar iepriekš bijušu MI, pacientiem pēc ≥ 65 gadu vecuma ar diabētu vai koronāro artēriju slimību, pacientiem ar kreisā kambara izsviedes frakciju < 40 % un pacientiem ar vidēji smagu nieru disfunkciju. Turklāt lielāku MI risku novēroja pacientiem, kuri vienlaikus lietoja ASS plus klopidoģrelu vai tikai klopidoģrelu.

Miokarda infarkts (DzVT/PE)

Trīs aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, par MI ziņots biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma varfarīnu: 0,4 %, salīdzinot ar 0,2 % īstermiņa RE-COVER un RE-COVER II pētījumos; un 0,8 %, salīdzinot ar 0,1 %, ilgtermiņa RE-MEDY pētījumā. Pieaugums šajā pētījumā bija statistiski nozīmīgs ($p=0,022$).

Re-SONATE pētījumā, kurā dabigatrāna eteksilātu salīdzināja ar placebo, MI biežums bija 0,1 % pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, un 0,2 % pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pacienti, kuriem ir aktīva ļaundabīga slimība (DzVT/PE)

Efektivitāte un drošums DzVT/PE gadījumā pacientiem, kuriem ir aktīva ļaundabīga slimība, nav pierādīts.

Krāsvielas

Pradaxa cietās kapsulas satur krāsvielu - saulrieta dzeltenu (E110), kura var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Antikoagulantu un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles

Par šādu līdzekļu lietošanu nav vai ir tikai ierobežoti dati un tie var palielināt asiņošanas risku, ja tiek lietoti vienlaikus ar Pradaxa: tādi antikoagulantu kā nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulāri heparīni (LMWH), un heparīna atvasinājumi (fondaparīnukss, dezirudīns), trombolītiskas zāles, un

K vitamīna antagonisti, rivaroksabāns vai citi perorāli antikoagulanti (skatīt 4.3. apakšpunktu), un trombocītu agregāciju inhibējoši līdzekļi kā- GPIIb/IIIa receptoru antagonisti, tiklopidīns, prasugrels, tikagrelors, dekstrāns un sulfīnpirazons (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pamatojoties uz pieejamiem datiem, kuri apkopoti III fāzes pētījumā RE-LY ar priekškambaru mirdzaritmijas pacientiem, tika novērots, ka citu perorālu vai parenterālu antikoagulantu lietošana vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu var palielināt apjomīgas asiņošanas risku aptuveni 2,5 reizes, galvenokārt situācijās, kad zāles tiek nomainītas no viena antikoagulanta uz citu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

NFH var ievadīt devā, kas nepieciešama centrālā venozā vai arteriālā katetra darbības nodrošināšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Klopidogrels un ASS: Pamatojoties uz pieejamiem datiem, kuri apkopoti III fāzes pētījumā RE- LY (skatīt 5.1. apakšpunktu), tika novērots, ka vienlaicīga trombocītu salipšanas inhibitoru, ASS vai klopidogrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu. dubulto nozīmīgo asiņošanas biežumu .

Klopidogrels: I fāzes pētījumā, kurā piedalījās jauni, veseli vīriešu dzimuma brīvprātīgie, dabigatrāna eteksilāta un klopidogrela vienlaicīga lietošana nepagarināja kapilārās asiņošanas laiku salīdzinājumā ar klopidogrela monoterapiju. Turklāt dabigatrāna AUC_{τ,ss} un C_{max,ss}, kā arī dabigatrāna ietekmi raksturojošie koagulācijas rādītāji un trombocītu agregācija, kas raksturo klopidogrela ietekmi, bija praktiski nemainīgi, salīdzinot kombinēto terapiju ar attiecīgajiem monoterapijas veidiem. Lietojot 300 mg vai 600 mg klopidogrela piesātinošo devu, dabigatrāna AUC_{τ,ss} un C_{max,ss} palielinājās aptuveni par 30 – 40 % (skatīt 4.4. apakšpunktu) (skatīt zemāk arī sadaļu par ASS).

ASS: dabigatrāna eteksilāta un ASS vienlaicīgas lietošanas ietekme uz asiņošanas risku tika pētīta pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju II fāzes pētījumā, kurā pielietoja nejaušinātu vienlaicīgu ASS lietošanu. Pamatojoties uz loģistisko regresijas analīzi, ASS un dabigatrāna eteksilāta (150 mg divas reizes dienā) vienlaicīga lietošana var palielināt jebkādas asiņošanas risku no 12 % līdz 18 % un par 24 %, lietojot ASS attiecīgi 81 mg un 325 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NPL: ir pierādīts, ka NPL, kas īslaicīgi lietoti pretsāpju efekta panākšanai perioperatīvajā fāzē, ir saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tiek lietoti kopā ar dabigatrāna eteksilātu. NPL ilgstošas lietošanas gadījumā asiņošanas risks saistībā gan ar dabigatrāna, gan varfarīna lietošanu pieauga aptuveni par 50 %. Tādēļ asiņošanas riska dēļ, jo īpaši, ja tiek lietoti NPL, kuru eliminācijas pusperiods ir >12 stundas, ieteicama rūpīga novērošana attiecībā uz asiņošanas pazīmēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mazmolekulārie heparīni: mazmolekulāro heparīnu, piemēram, enoksaparīna, un dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana nav īpaši pētīta. Pēc pārejas no ārstēšanas ar 40 mg enoksaparīna dienā s.c. 3 dienu garumā 24 stundas pēc pēdējās enoksaparīna devas dabigatrāna iedarbības līmenis bija nedaudz zemāks nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts (vienreizēja 220 mg deva). Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc premedikācijas ar enoksaparīnu, novēroja augstāku anti-FXa/FIIa aktivitāti nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts. Uzskata, ka cēlonis tam ir enoksaparīna terapijai piemītošais pārņemšanas efekts, un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Pārējie ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi enoksaparīna premedikācijas ietekmē būtiski nemainījās.

Mijiedarbības, kas saistītas ar dabigatrāna eteksilāta un dabigatrāna metabolisma īpašībām

Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un tie *in vitro* neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus. Tāpēc ar dabigatrānu nav paredzama šāda veida mijiedarbība.

Mijiedarbība ar transportproteīniem

P-gp inhibitori

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka P-gp inhibitoru (piem., amiodarona, verapamila, hinidīna, ketokonazola, dronedarona, klaritromicīna un tikagrelora) lietošanas rezultātā paaugstinās dabigatrāna koncentrācija plazmā.

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, dabigatrāna un spēcīgu P-gp inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Koagulācijas tests palīdz noteikt pacientus ar palielinātu asiņošanas risku paaugstināta dabigatrāna iedarbības līmeņa dēļ (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Šādi spēcīgi P-gp inhibitori ir kontrindicēti: sistēmisks ketokonazols, ciklosporīni, itrakonazols un dronedarons (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga ārstēšana ar takrolīmu nav ieteicama. Lietojot kopā ar citiem viegliem līdz vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, amiodaronu, posakonazolu, hinidīnu, verapamilu un tikagreloru), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ketokonazols: ketokonazols palielina kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} attiecīgi par 138 % un 135 % pēc vienas 400 mg iekšķīgas devas, un attiecīgi par 153 % un 149 % pēc vairākām iekšķīgām 400 mg ketokonazola devām reizi dienā. Ketokonazols neietekmēja laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai, terminālo pusperiodu un vidējo saglabāšanās laiku organismā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vienlaicīga ārstēšana ar ketokonazolu sistēmiskai lietošanai ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Dronedarons: kad dabigatrāna eteksilāts un dronedarons tika lietoti vienlaikus, pēc atkārtotas 400 mg dronedarona lietošanas divreiz dienā kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} raksturlielumi palielinājās attiecīgi aptuveni 2,4 un 2,3 reizes (+136 % un 125 %) un pēc vienas 400 mg devas lietošanas aptuveni 2,1 un 1,9 reizes (+114 % un 87 %). Dabigatrāna terminālo eliminācijas pusperiodu un renālo klīrensu dronedarons neietekmēja. Kad vienreizējas un atkārtotas dronedarona devas tika lietotas 2 h pēc dabigatrāna eteksilāta, dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ bija attiecīgi 1,3 un 1,6 reizes lielāks. Lietošana vienlaikus ar dronedaronu ir kontrindicēta.

Amiodarons: Pradaxa lietojot vienlaikus ar 600 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amiodaronu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA uzsūkšanās apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās par attiecīgi aptuveni 60 % un 50 %. Mijiedarbības mehānisms vēl nav līdz galam noskaidrots. Ņemot vērā amiodarona ilgo pussabrukšanas periodu, zāļu mijiedarbība iespējama vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ja pacienti, kuriem tiek veikta ārstēšana VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un amiodaronu, deva jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas Pradaxa 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar amiodaronu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Hinidīns: hinidīns tika lietots pa 200 mg ik pēc 2 stundām līdz 1000 mg kopējai devai. Dabigatrāna eteksilāts tika lietots divreiz dienā 3 dienas pēc kārtas, 3. dienā kopā ar hinidīnu vai bez tā. Lietojot vienlaicīgi ar hinidīnu, dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ vidēji palielinājās attiecīgi par 53 % un 56 %, (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ja pacienti, kuriem tiek veikta ārstēšana VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un hinidīnu, deva jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas Pradaxa 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar hinidīnu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Verapamils: lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilātu vienlaikus ar iekšķīgu lietojamu verapamilu, dabigatrāna C_{max} un AUC paaugstinājās, bet šo izmaiņu lielums bija atkarīgs no ievadīšanas laika un verapamila zāļu formas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Vislielākais dabigatrāna kāpums tika novērots pēc pirmās verapamila ātras darbības zāļu devas, lietojot to vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta (C_{max} paaugstinājās par 180 % un AUC par 150 %). Efekts pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu (C_{max} paaugstinājās par 90 % un AUC par 70 %) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā (C_{max} paaugstinājās par 60 % un AUC par 50 %).

Tādēļ, dabigatrāna un verapamila vienlaicīgas lietošanas gadījumos nepieciešama rūpīga klīniska uzraudzība (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas izpausmes). Pacienti pēcoperācijas periodā ar normālu nieru funkciju pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, saņemot vienlaicīgi dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, Pradaxa deva jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas 75 mg kapsulas vienu reizi dienā. Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē ar dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, jāapsver Pradaxa devas samazināšana līdz 75 mg dienā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar NVPM, kuri insulta un SEE profilaksei un pacienti ar DzVT/PE, kuri vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu saņem arī verapamilu, Pradaxa deva jāsamazina līdz 220 mg dienā, lietojot 110 mg kapsulas divreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar verapamilu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Gadījumos, kad verapamils tika lietots 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, netika novērota nozīmīga mijiedarbība (C_{max} paaugstinājās par 10 % un AUC par 20 %). To var izskaidrot ar dabigatrāna pilnīgu absorbciju 2 stundu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klaritromicīns: Kad 500 mg klaritromicīnu divreiz dienā nozīmēja veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, C_{max} paaugstināšanās par 19 % un AUC par 15 % neradīja nekādas klīniskās drošības šaubas. Tomēr, dabigatrāna pacientiem vienlaicīgi nozīmējot klaritromicīnu, klīniski nozīmīgu mijiedarbību izslēgt nevar. Tādēļ gadījumos, kad dabigatrānu lieto vienlaicīgi ar klaritromicīnu, jāveic rūpīga pacienta uzraudzība, īpaši asiņošanas gadījumos un pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Tikagrelors: gadījumos, kad vienreizēja dabigatrāna eteksilāta 75 mg deva tika nozīmēta vienlaicīgi ar 180 mg tikagrelora sākuma devu, dabigatrāna AUC un C_{max} paaugstinājās attiecīgi 1,73 reizes un 1,95 reizes (+76% un 95%). Pēc atkārtotu 90 mg tikagrelora devu divreiz dienā lietošanas dabigatrāna iedarbība pastiprinājās (AUC un C_{max} attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes (+56% un 46%)).

Vienlaicīga 180 mg tikagrelora sākuma devas un 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara stāvoklī) nozīmēšana paaugstināja dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,49 reizes un 1,65 reizes (+49% un 65%), salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Ja 180 mg tikagrelora sākuma deva tika lietota 2 stundas pēc 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara stāvoklī), dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ paaugstinājās tikai attiecīgi 1,27 reizes un 1,23 reizes (+27% un 23%), salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Tāda pakāpeniska ordinēšana tiek rekomendēta, uzsākot ārstēšanu ar 180 mg tikagrelora piesātinošu devu.

Vienlaicīga 90 mg tikagrelora divreiz dienā (uzturošās devas) un 110 mg dabigatrāna eteksilāta nozīmēšana paaugstināja pielāgoto dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,26 reizes un 1,29 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju.

Tādi kontraindicētie (skatīt 4.3. apakšpunktu) P-gp inhibitori kā itrakonazols un ciklosporīni nav klīniski pētīti, bet ir sagaidāmi līdzīgi rezultāti kā ketokonazolam *in vitro* pētījumos (skatīt 4.3. apakšpunktu).

In vitro pētījumos takrolīms uzrādīja līdzīgu P-gp inhibēšanas efektu kā itrakonazols un ciklosporīni. Dabigatrāna eteksilāts kopā ar takrolīmu nav klīniski pētīts. Tomēr ierobežotie klīniskie dati par citu P-gp substrātu (everolīmu) liek domāt, ka takrolīma P-gp inhibēšanas spēja ir vājāka nekā tas ir novērots ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem. Pamatojoties uz šiem datiem, vienlaicīga lietošana ar takrolīmu nav ieteicama.

Posakonazols un takrolīms ietekmē P-gp, tomēr tas nav klīniski pētīts. Pradaxa un takrolīma vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jāievēro piesardzība vienlaicīgi lietojot Pradaxa un posakonazolu.

P-gp induktori

Paredzams, ka P-gp induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna vai fenitoīna) vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Rifampicīns: kontroles induktora rifampicīna 600 mg iepriekšēja lietošana reizi dienā 7 dienas samazināja dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5 % un 67 %. Inducējošā darbība samazinājās, atjaunojot dabigatrāna darbību tuvu references līmenim, 7 dienas pēc rifampicīna terapijas pārtraukšanas. Pēc nākamām 7 dienām netika novērota turpmāka biopieejamības palielināšanās.

Citas zāles, kas ietekmē P-gp

Proteāzes inhibitori, ritonavīru un tā kombinācijas ar citiem proteāzes inhibitoriem ieskaitot, ietekmē P-gp (kā inhibitori vai induktori). Tie nav pētīti, un tādēļ tos nav ieteicams izmantot ārstēšanai vienlaicīgi ar Pradaxa.

P-gp substrāti

Digoksīns: Pētījumā, kurā piedalījies 24 veseli cilvēki, Pradaxa lietojot vienlaikus ar digoksīnu, netika novērotas digoksīna iedarbības un klīniski nozīmīgas dabigatrāna iedarbības pārmaiņas.

Vienlaicīga lietošana ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un selektīviem serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI)

SSAI un SNAI palielināja asiņošanas risku RE-LY pētījumā visās pacientu grupās.

Kuņģa pH

Pantoprazols: Pradaxa lietojot vienlaikus ar pantoprazolu, tika novērota dabigatrāna lūkuma zem plazmas koncentrācijas un laika līknes samazināšanās par aptuveni 30 %. Pantoprazols un citi protonu sūkņa inhibitori (PSI) tika lietoti vienlaikus ar Pradaxa klīniskajos pētījumos, un vienlaicīgas PSI lietošanas laikā Pradaxa efektivitātes samazināšanās netika novērota.

Ranitidīns: ranitidīna lietošanai vienlaikus ar Pradaxa nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dabigatrāna uzsūkšanās apjomu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Ir maz datu par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3.. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Pradaxa nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Barošana ar krūti

Nav klīnisku datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem barošanas periodā ar krūti. Ārstēšanas laikā ar Pradaxa barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja ietekmi uz mātīšu auglību, kas izpaudās kā samazināta ielīgздоšanās un palielināts spontāno abortu biežums pirms ielīgздоšanās, lietojot devu 70 mg/kg (kas atbilst 5 reizes augstākai koncentrācijai plazmā nekā pacientiem). Nekāda cita ietekme uz mātīšu auglību netika novērota. Tēviņu auglība netika ietekmēta. Lietojot mātītei toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 5 - 10 reizes augstāka nekā lietojot pacientiem), žurkām un trušiņiem novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un embriofetālo dzīvotspēju līdz ar palielinātu augļa variāciju biežumu. Pre- un postnatālajā pētījumā, lietojot mātītēm toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 4 reizes augstāka nekā pacientiem novērotā), novēroja palielinātu augļa mirstību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pradaxa neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Kopumā 10 795 pacienti tika ārstēti 4-6 aktīvi kontrolētos VTE profilakses pētījumos ar vismaz vienu zāļu devu. No tiem 6684 tika ārstēti ar 150 mg vai 220 mg Pradaxa dienā.

Pamatpētījumā, kurā tika pētīta insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju, dabigatrāna eteksilāta grupā tika ārstēti pavisam 12 042 pacienti. No šiem pacientiem 6059 tika ārstēti ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, savukārt 5983 saņēma 110 mg devu divas reizes dienā.

Divos aktīvi kontrolētos DzVT/PE terapijas pētījumos, RE-COVER un RE-COVER II, dabigatrāna eteksilāta drošuma analīzē bija iekļauti kopumā 2553 pacienti. Visi pacienti saņēma 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā. Abu zāļu, dabigatrāna eteksilāta un varfarīna, nevēlamās blakusparādības uzskaita no pirmās dabigatrāna eteksilāta vai varfarīna lietošanas pēc parenterālās terapijas pārtraukšanas (tikai perorālās terapijas periodā). Tās ietver visas zāļu nevēlamās blakusparādības, kas radās dabigatrāna terapijas laikā. Ir ietvertas visas zāļu nevēlamās blakusparādības, kas radās varfarīna terapijas laikā, izņemot tās, kas radās varfarīna un parenterālās terapijas pārklāšanās periodā.

Aktīvi kontrolētā DzVT/PE profilakses pētījumā RE-MEDY un placebo kontrolētā DzVT/PE profilakses pētījumā RE-SONATE kopumā ārstēja 2144 pacientus. Visi pacienti saņēma 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā.

Kopumā nevēlamās blakusparādības radās aptuveni 9 % pacientu, kuriem tika veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas operācija (īslaicīga ārstēšana līdz 42 dienu garumā), 22 % pacientu ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuri saņēma ārstēšanu insulta un SEE profilaksei (ilgstoša ārstēšana līdz 3 gadu

garumā), 14 % pacientu, kuriem ārstēja DzVT/PE, un 15 % pacientu, kuri saņēma ārstēšanu DzVT/PE profilaksei.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir asiņošana, kas rodas kopumā aptuveni 14 % pacientu, kuri saņem īslaicīgu ārstēšanu saistībā ar gūžas vai ceļa locītavas plānveida protezēšanas operāciju, 16,6 % pacientu ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuriem ilgstoša ārstēšana tiek veikta insulta un SEE profilakses nolūkā, un 14,4 % pacientu, kuriem ārstēta DzVT/PE. Turklāt asiņošana radās 19,4 % pacientu DzVT/PE profilakses pētījumā RE-MEDY un 10,5 % pacientu DzVT/PE profilakses pētījumā RE-SONATE.

Tā kā populācijas, ārstējot visas trīs indikācijas, nav salīdzināmas, un asiņošanas notikumi ir izklaidēti starp vairākām orgānu sistēmu grupām (OSG), kopsavilkums par apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu ir sadalīts pēc indikācijām un sniegts tālāk 5., 6., 7., 8. un 9. tabulā.

Lai arī klīniskajos pētījumos reti novērota, var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat fatāla iznākuma.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā iekļautas blakusparādības, kuras novērotas primāras VTE profilakses pētījumos pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, trombemboliska insulta profilakses un, SEE pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar priekškambaru mirdzaritmiju un DzVT/PE ārstēšanas un DzVT/PE profilakses pētījumos. Tās iedalītas pēc orgānu sistēmu grupām (OSG) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

OSG ieteiktais termins.	Primāra VTE profilakse pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas	Insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju	DzVT/PE ārstēšana un DzVT/PE profilakse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Anēmija	Retāk	Bieži	Retāk
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Bieži	Retāk	Nav zināms
Trombocitopēnija	Reti	Retāk	Reti
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk	Reti	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi			
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk	Retāk	Retāk
Nieze	Reti	Retāk	Retāk
Izsitumi	Reti	Retāk	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti	Reti	Reti
Angioneirotiska tūska	Reti	Reti	Reti
Nātrene	Reti	Reti	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi			
Intrakraniāla hemorāģija	Reti	Retāk	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Hematoma	Retāk	Retāk	Retāk
Asiņošana	Reti	Retāk	Retāk
Brūces asiņošana	Retāk	-	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Deguna asiņošana	Retāk	Bieži	Bieži

Hemoptīze	Reti	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Retāk	Bieži	Bieži
Sāpes vēderā	Reti	Bieži	Retāk
Caureja	Retāk	Bieži	Retāk
Dispepsija	Reti	Bieži	Bieži
Slikta dūša	Retāk	Bieži	Retāk
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk	Retāk	Bieži
Hemoroidāla asiņošana	Retāk	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta čūlas, ieskaitot barības vada čūlas	Reti	Retāk	Retāk
Gastroezofagīts	Reti	Retāk	Retāk
Gastroezofagāla refluksa slimība	Reti	Retāk	Retāk
Vemšana	Retāk	Retāk	Retāk
Disfāģija	Reti	Retāk	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
Traucēta aknu darbība/izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Bieži	Retāk	Retāk
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk	Retāk	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk	Retāk	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Retāk	Reti	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Retāk	Reti	Nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Hemorāģijas ādā	Retāk	Retāk	Bieži
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Hemartroze	Retāk	Reti	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Ģenitouroloģiska asiņošana, ieskaitot hematuriju	Retāk	Bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Asiņošana injekcijas vietā	Reti	Reti	Reti
Katetrizācijas vietas asiņošana	Reti	Reti	Reti
Asināini izdalījumi	Reti	-	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
Traumatiska asiņošana	Retāk	Reti	Retāk
Asiņošana incīzijas vietā	Reti	Reti	Reti
Hematoma pēc manipulācijas	Retāk	-	-
Asiņošana pēc manipulācijas	Retāk	-	-
Anēmija pēc operācijas	Reti	-	-
Izdalījumi pēc manipulācijas	Retāk	-	-
Izdalījumi no brūces	Retāk	-	-
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas			
Brūces drenēšana	Reti	-	-
Drenēšana pēc manipulācijas	Reti	-	-

Primāras venozās trombembolijas profilakse ortopēdiskā ķirurģijā (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Asiņošana

5. tabulā attēlots pacientu daudzums (%), kuriem divos pivotālos klīniskajos pētījumos VTE profilaktiskās ārstēšanas laikā radās blakusparādība – asiņošana, ņemot vērā devu.

5. tabula. Pacientu daudzums (%), kuriem radās blakusparādība – asiņošana

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā N (%)	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā N (%)	Enoksaparīns N (%)
Ārstētie pacienti	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Apjomīga asiņošana	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Jebkāda asiņošana	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Blakusparādības – masīvas asiņošanas – definīcija RE-NOVATE un RE-MODEL pētījumos bija šāda:

- asiņošana ar letālu iznākumu;
- klīniski izteikta asiņošana, kuras apjoms bija lielāks par gaidāmo un kura bija saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par ≥ 20 g/l (atbilst 1,24 mmol/l) lielākā apmērā, nekā bija paredzams;
- klīniski izteikta asiņošana, kuras apjoms pārsniedza paredzamo un kuras dēļ bija nepieciešams pārliet ≥ 2 par vienībām saspiestu šūnu vai pilnasiņu vairāk, nekā bija paredzams;
- simptomātiska retroperitoneāla, intrakraniāla, intraokulāra vai intraspīnāla asiņošana;
- asiņošana, kuras dēļ nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana;
- asiņošana, kuras rezultātā vajadzīga atkārtota operācija.

Objektīva testēšana bija nepieciešama retroperitoneālai asiņošanai (ultraskaņas vai datortomogrāfijas (DT) skenēšana) un intrakraniālai un intraspīnālai asiņošanai (DT skenēšana vai magnētiskās rezonanses attēlveidošana).

Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem

Asiņošana

6. tabulā attēlots asiņošanas gadījumu skaits, atsevišķi izdalot apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu, pamatpētījumā, kurā tika pētīta trombemboliska insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju.

6. tabula. Asiņošanas gadījumu skaits pamatpētījumā, kurā tika pētīta trombemboliska insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Apjomīga asiņošana	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniāla asiņošana	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
GI asiņošana	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Asiņošana ar letālu iznākumu	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Neliela asiņošana	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Jebkāda asiņošana	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

Masīva asiņošana tika definēta kā asiņošana, kura atbilda vienam vai vairākiem no šādiem kritērijiem: Asiņošana, kura bija saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos vismaz par 20 g/l vai kuras rezultātā bija nepieciešams pārliet vismaz 2 vienības asiņu vai saspiestu šūnu. Simptomātiska asiņošana kritiskā vietā vai orgānā: intraokulāra, intrakraniāla, intraspināla vai intramuskulāra asiņošana ar nodalījuma sindromu, retroperitoneāla asiņošana, intraartikulāra asiņošana vai perikardiāla asiņošana.

Apjomīga asiņošana tika klasificēta kā dzīvībai bīstama, ja atbilda vienam vai vairākiem no šādiem kritērijiem:

Asiņošana ar letālu iznākumu; simptomātiska intrakraniāla asiņošana; hemoglobīna līmeņa pazemināšanās vismaz par 50 g/l; vismaz 4 vienību asiņu vai saspiestu šūnu pārļiešana; asiņošana, kura bija saistīta ar hipotensiju, kad nepieciešama intravenoza inotropo līdzekļu lietošana; asiņošana, kuras dēļ bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās.

Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā vai 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski zemāks dzīvībai bīstamas asiņošanas un intrakraniālas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu [$p < 0,05$]. Ar abu stiprumu dabigatrāna eteksilāta devām tika novērots arī statistiski nozīmīgi mazāks kopējais asiņošanas biežums. Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā, bija būtiski mazāks apjomīgas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (riskā koeficients 0,81 [$p = 0,0027$]). Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski lielāks apjomīgas GI asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (riskā koeficients 1,48 [$p = 0,0005$]). Šādu ietekmi novēroja galvenokārt pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma.

Dabigatrāna radītais klīniskais ieguvums insulta un SEE profilaksē un IKA riska mazināšanā salīdzinājumā ar varfarīnu saglabājas visās pacientu apakšgrupās, piemēram, daļot pacientus pēc nieru darbības traucējumu esamības, vecuma, vienlaikus lietotajām zālēm, piemēram, antiagregantiem vai P-gp inhibitoriem. Lai gan noteiktās pacientu apakšgrupās ir palielināts apjomīgas asiņošanas risks, ja tiek veikta ārstēšana ar antikoagulantu, palielināto asiņošanas risku, kas saistīts ar dabigatrānu, nosaka GI asiņošana, kuru parasti novēro pirmajos 3 – 6 mēnešos pēc dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE ārstēšana)

7. tabulā apkopota informācija par asiņošanas gadījumiem apvienotos pivotālos RE-COVER un RE-COVER II pētījumos, kuros pētīta dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana. Apvienotos pētījumos primāro drošuma mērķa kritēriju – smagas asiņošanas, smagas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas un jebkādas asiņošanas, sastopamība, lietojot varfarīnu, ar nominālu alfa līmeni 5 % bija nozīmīgi mazāka.

7. tabula. Asiņošanas gadījumi RE-COVER un RE-COVER II pētījumos, kuros pētīta dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana

	150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā	Varfarīns	Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)
Drošuma analīzē iekļautie pacienti	2456	2462	
Smagas asiņošanas gadījumi	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Intrakraniāla asiņošana	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Smaga GI asiņošana	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Dzīvībai bīstama asiņošana	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)

Smagas asiņošanas gadījumi/klīniski nozīmīga asiņošana	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Jebkāda asiņošana	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Jebkāda GI asiņošana	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Asiņošanas gadījumus abām zālēm uzskaita no pirmās dabigatrāna eteksilāta vai varfarīna lietošanas pēc parenterālās terapijas pārtraukšanas (tikai perorālās terapijas periodā). Tie ietver visus asiņošanas gadījumus, kas radās dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā. Ir ietverti visi asiņošanas gadījumi, kas radās varfarīna terapijas laikā, izņemot tos, kas radās varfarīna un parenterālās terapijas pārkļāšanās periodā.

Smagu asiņošanas gadījumu (SAG) definīcija atbilda Starptautiskās trombozes un hemostāzes biedrības ieteikumiem. Asiņošanas gadījumu klasificēja kā SAG, ja tas atbilda vismaz vienam no šiem kritērijiem:

- letāla asiņošana;
- simptomātiska asiņošana kritiski svarīgā apvidū vai orgānā, piemēram, intrakraniālā, intraspinalā, intraokulārā, retroperitoneālā, intraartikulārā, perikardiālā vai intramuskulārā asiņošana ar saspieduma sindromu. Lai kritiski svarīgā apvidū vai orgānā notiekošu asiņošanu klasificētu kā SAG, tai bija jābūt saistītai ar klīniskiem simptomiem;
- asiņošana, kas izraisa hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par 20 g/l (1,24 mmol/l) vai vairāk, kā dēļ nepieciešama 2 vai vairāk devas asins vai eritrocītu masas transfūzija.

8. tabulā norādīti asiņošanas gadījumi, kas konstatēti pivotālā RE-MEDY pētījumā, kurā pētīta dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) profilakse. Dažu asiņošanas gadījumu (SAG/klīniski nozīmīga asiņošana, jebkāda asiņošana) sastopamība pie nominālā alfa līmeņa 5 % pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kuri saņēma varfarīnu.

8. tabula. Asiņošanas gadījumi, kas konstatēti RE-MEDY pētījumā, kurā pētīta dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) profilakse

	150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā	Varfarīns	Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	1430	1426	
Smagas asiņošanas gadījumi	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Intrakraniāla asiņošana	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nav aprēķināma*
Smaga GI asiņošana	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Nav aprēķināma*
Dzīvībai bīstama asiņošana	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Nav aprēķināma*
Smagas asiņošanas gadījums /klīniski nozīmīga asiņošana	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Jebkāda asiņošana	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Jebkāda GI asiņošana	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87, 2,20)

*RA nav aprēķināma, jo nav neviena gadījuma nevienam kohortas terapijas veidam

SAG definīcija noteikta saskaņā ar Starptautiskās trombozes un hemostāzes biedrības ieteikumiem, kā aprakstīts pie RE-COVER un RE-COVER II pētījuma.

9. tabulā norādīti asiņošanas gadījumi pivotālā RE-SONATE pētījumā, kurā pētīta dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) profilakse. SAG un SAG/KNAG kombinācijas biežums pie nominālā alfa līmeņa 5 % pacientiem, kuri saņēma placebo, bija nozīmīgi mazāks nekā pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu

9. tabula. Asiņošanas gadījumi RE-SONATE pētījumā, kurā pētīta dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) profilakse

	150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā	Placebo	Riska attiecība, salīdzinot ar placebo (95 % ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	684	659	
Smagas asiņošanas gadījumi	(0,3 %)	0	Nav aprēķināma*
Intrakraniāla asiņošana	0	0	Nav aprēķināma*
Smaga GI asiņošana	2 (0,3 %)	0	Nav aprēķināma*
Dzīvībai bīstama asiņošana	0	0	Nav aprēķināma*
Smagas asiņošanas gadījums/ klīniski nozīmīga asiņošana	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Jebkāda asiņošana	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Jebkāda GI asiņošana	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46, 12,27)

*RA nav aprēķināma, jo nav neviena gadījuma nevienam terapijas veidam

SAG definīcija noteikta saskaņā ar Starptautiskās trombozes un hemostāzes biedrības ieteikumiem, kā aprakstīts pie RE-COVER un RE-COVER II pētījuma.

Miokarda infarkts

Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju un vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF)

RE-LY pētījumā, dabigatrāna eteksilāta grupā salīdzinot ar varfarīnu miokarda infarkta skaits gada laikā pieauga no 0,64% (varfarīns) līdz 0,82% (dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā)/0,81% (dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)

Trīs, ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, par MI ziņots biežāk nekā tiem, kuri saņēma varfarīnu: 0,4 %, salīdzinot ar 0,2 %, īstermiņa RE-COVER un RE-COVER II pētījumos, un 0,8 %, salīdzinot ar 0,1 %, ilgtermiņa RE-MEDY pētījumā. Pieaugums šajā pētījumā bija statistiski nozīmīgs (p=0,022).

RE-SONATE pētījumā, kurā dabigatrāna eteksilātu salīdzināja ar placebo, MI biežums bija 0,1 % pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, un 0,2 % pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (DzVT/PE)

Klīniskā pētījumā 1160.88 kopumā 9 pusaudži (vecumā no 12 līdz 18 gadiem) ar primāras VTE diagnozi saņēma sākotnējo perorālo dabigatrāna eteksilāta devu 1,71 ($\pm$ 10 %) mg/kg ķermeņa masas. Pamatojoties uz dabigatrāna koncentrāciju, kas noteikta, izmantojot atšķaidītā trombīna laika testu un klīnisku novērtējumu, devu pielāgoja dabigatrāna eteksilāta mērķa devai 2,14 ($\pm$ 10 %) mg/kg ķermeņa masas. Veicot ārstēšanu, diviem (22,1 %) pacientiem radās vieglas ar zālēm saistītas

nevēlamās blakusparādības (gastroezofageālais atvilkis / sāpes vēderā; nepatīkama sajūta vēderā), un vienam (11,1 %) pacientam radās nesaistīta būtiska nevēlama blakusparādība (recidivējoša VTE kājā) pēc terapijas periodā > 3 dienas pēc dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/risku attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par ieteiktajām lielāka dabigatrāna eteksilāta deva pakļauj pacientu palielinātam asiņošanas riskam.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas testi var palīdzēt noteikt asiņošanas risku (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Kalibrēts kvantitatīvais aTL tests vai atkārtoti aTL mērījumi ļauj prognozēt laiku, kādā tiks sasniegta noteikta dabigatrāna koncentrācija (skatīt 5.1. apakšpunktu), arī tādā gadījumā, ja ir sākti papildu pasākumi, piemēram, dialīze.

Pārmērīga antikoagulācija var būt par iemeslu Pradaxa terapijas pārtraukšanai. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jā saglabā adekvāta diurēze. Atkarībā no klīniskās situācijas, pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiskas hemostāze un asins tilpuma aizstāšana.

Situācijās, kad nepieciešama ātra Pradaxa antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams Praxbind (idarucizumabs)- specifiskas Pradaxa antikoagulējošo iedarbību neitralizējošas zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Var apsvērt koagulācijas faktoru koncentrātu (aktivēto vai ne-aktivēto) vai rekombinētā VIIa faktora lietošanu. Ir eksperimentāli pierādījumi, kas apliecina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulējošās darbības novēršanā, taču to lietderība klīniskos apstākļos un arī ietekme uz atkārtotu trombemboliju iespējamo risku vēl nav pierādīta. Koagulācijas testi var kļūt maldinoši pēc ieteikto koagulācijas faktoru koncentrātu ievadīšanas. Interpretējot šo testu rezultātus, jābūt uzmanīgiem. Gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai lietoti ilgstošas darbības antiagreganti, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

Apjomīgas asiņošanas gadījumos, jāapsver koagulācijas speciālista, ja tāds pieejams, konsultācija.

Tā kā spēja saistīties ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrāns ir dializējams; klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota klīniskā pieredze, kas pierādītu šāda ārstēšanas paņēmiena lietderību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiski līdzekļi, tiešas darbības trombīna inhibitori, ATĶ kods: B01AE07.

Darbības mehānisms

Dabigatrāna eteksilāts ir mazas molekulas priekšzāles, kurām nav nekādas farmakoloģiskas aktivitātes. Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts strauji uzsūcas un tiek pārvērsts par dabigatrānu

esterāzes katalizētā hidrolīzē plazmā un aknās. Dabigatrāns ir spēcīgs, konkurētspējīgs, atgriezenisks, tiešs trombīna inhibitors. Tā ir galvenā aktīvā viela plazmā.

Trombīns (serīna proteāze) nodrošina fibrinogēna pārveidošanos par fibrīnu asinsreces ķēdē, tāpēc tā nomākšana kavē trombu veidošanos. Dabigatrāns inhibē arī brīvo trombīnu, ar fibrīnu saistīto trombīnu un trombīna izraisīto trombocītu agregāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

In-vivo un *ex-vivo* dzīvnieku pētījumos pierādīta dabigatrāna antitrombotiskā un antikoagulanta iedarbība pēc intravenozas ievadīšanas un dabigatrāna eteksilāta iedarbība pēc perorālas ievadīšanas dažādos dzīvnieku trombozes modeļos.

Balstoties uz II fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem, var apgalvot, ka pastāv skaidri izteikta sakarība starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulējošās iedarbības pakāpi. Dabigatrāns paildzina trombīna laiku (TT), ECT un aPTL.

Kalibrētais kvantitatīvais atšķaidītā TT (dTT) tests sniedz norādi par iespējamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā. Kad kalibrētais atšķaidītā dTT tests uzrāda dabigatrāna plazmas koncentrāciju (kvantitatīvi) robežlīmenī vai zem tā, jāapsver papildus koagulācijas testu- TT, ECT vai aPTL veikšana.

ECT var sniegt tiešu norādi par tiešo trombīna inhibitoru aktivitāti.

aPTL tests ir plaši pieejams un sniedz aptuveni norādi par antikoagulējošās darbības intensitāti, kas sasniegta ar dabigatrānu. Tomēr aPTL testam ir ierobežots jutīgums un tas nav piemērots kvantitatīvi precīzai antikoagulējošās darbības novērtēšanai, īpaši tad, ja plazmā ir liela dabigatrāna koncentrācija. Lai arī lieli aPTL raksturlielumi interpretējami uzmanīgi, pagarināts aPTL līmenis norāda, ka pacients saņem antikoagulējošu terapiju.

Kopumā var pieņemt, ka šie antikoagulējošās darbības raksturlielumi varētu liecināt par dabigatrāna līmeni un palīdzēt novērtēt asiņošanas risku, t.i., dabigatrāna minimālo līmeni, kas pārsniedz 90. percentīli, vai koagulācijas testu, piemēram, aPTL, kas veikts minimālajā līmenī (aPTL robežvērtības skatīt 4.4. apakšpunktā, 2.tabula), uzskata par saistītu ar palielinātu asiņošanas risku.

Primāras venozās trombembolijas profilakse ortopēdiskā ķirurģijā (pVTEp ortopēdiskā ķirurģijā)

Ģeometriski vidējā dabigatrāna maksimālā koncentrācija plazmā pēc līdzsvara (pēc 3. dienas) iestāšanās, kas noteikta aptuveni 2 – 4 stundas pēc 220 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas, bija 70,8 ng/ml, bet intervāls 35,2-162 ng/ml (25.-75. statistiski). Dabigatrāna ģeometriski vidējā zemākā koncentrācija, kas noteikta dozēšanas intervāla beigās (24 stundas pēc dabigatrāna 220 mg devas), bija vidēji 22,0 ng/ml, bet intervāls 13,0-35,7 ng/ml (25.-75. statistiski) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Speciālā pētījumā, kur pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30-50 ml/min) saņēma 150 mg dabigatrāna eteksilāta vienu reizi dienā, dabigatrāna ģeometriski vidējā zemākā koncentrācija, kas noteikta dozēšanas intervāla beigās bija vidēji 47,5 ng/ml, bet intervāls 29,6-72,2 ng/ml (25.-75. percentīle statistiski).

Pacientiem, kuriem tiek veikta profilaktiska VTE terapija pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilāta reizi dienā,

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle bija 67 ng/ml, nosakot minimālajā līmenī (20 - 28 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu),
- aPTL 90. percentīle minimālajā līmenī (20 - 28 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija 51 sekunde, kas 1,3 reizes pārsniegta normas augšējo robežu.

Pacientiem, kuriem tika veikta profilaktiska VTE terapija pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilāta reizi dienā, ECT netika noteikts.

Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF)

Dabigatrāna vidējā ģeometriskā maksimālā koncentrācija plazmā līdzsvara fāzē, veicot mērījumus aptuveni 2 stundas pēc 150 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas divas reizes dienā, bija 175 ng/ml, ar amplitūdu 117–275 ng/ml (25.–75. percentīles amplitūda). Dabigatrāna vidējā ģeometriskā zemākā koncentrācija, veicot mērījumus no rīta, kad vērojama zemākā koncentrācija, tas ir, zāļu lietošanas intervāla beigās (proti, 12 stundas pēc vakarā lietotās 150 mg dabigatrāna devas), bija vidēji 91,0 ng/ml, ar amplitūdu 61,0–143 ng/ml (25.–75. percentīles amplitūda).

Pacientiem ar NVPM, kuriem tika veikta profilaktiska insulta un SEE terapija ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā,

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle, nosakot minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija aptuveni 200 ng/ml,
- ECT minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija paaugstināts aptuveni 3 reizes virs normas augšējās robežas, kas attiecas uz novēroto ECT pagarināšanās par 103 sekundēm 90. percentīli,
- aPTL attiecība, kas vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (aPTL pagarināšanās par aptuveni 80 sekundēm) minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) parāda novērojumu 90. percentīli.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)

Pacientiem, kuriem DzVT un PE ārstēta, lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā, dabigatrāna ģeometriskā vidējā minimālā koncentrācija, nosakot 10 – 16 stundu laikā pēc devas ievadīšanas, dozēšanas intervāla beigās (t.i., 12 stundas pēc 150 mg dabigatrāna vakara devas) bija 59,7 ng/ml, diapazonā no 38,6 līdz 94,5 ng/ml (25. – 75. percentīles robežās). Ārstējot DzVT un PE ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā,

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle, nosakot minimālajā līmenī (10 – 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas), bija aptuveni 146 ng/ml,
- ECT minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija paaugstināts aptuveni 2,3 reizes, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, kas attiecas uz novēroto ECT pagarināšanās par 74 sekundēm 90. percentīli,
- aPTL 90. percentīle minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija 62 sekundes, kas būtu 1,8 reizes vairāk, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju.

Farmakokinētikas dati par pacientiem, kuriem veikta DzVT un PE recidīva profilakse ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā, nav pieejami.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Klīniskie pētījumi par venozās trombembolijas (VTE) profilaksi pēc lielas locītavu protezēšanas operācijas

Divos lielos randomizētos, paralēlu grupu, dubultmaskētos devas apstiprināšanas pētījumos pacienti, kuriem tiek veikta plānveida liela ortopēdiska operācija (ceļa locītavas protezēšanas operācija un gūžas locītavas protezēšanas operācija), saņēma Pradaxa 75 mg vai 110 mg 1 - 4 stundu laikā pēc operācijas un pēc tam 150 mg vai 220 mg vienu reizi dienā, nodrošinot hemostāzi, vai enoksaparīnu 40 mg dienā pirms operācijas un pēc tam katru dienu.

RE-MODEL pētījumā (ceļa locītavas protezēšana) ārstēšana ilga 6 – 10 dienas un RE-NOVATE pētījumā (gūžas locītavas protezēšana) - 28 – 35 dienas. Kopumā tika ārstēti attiecīgi 2076 pacienti (celis) un 3494 (gūža).

Kopējais visa veida VTE (tajā skaitā PATE, proksimālas un distālas DzVT, kā simptomātiskas, tā asimptomātiskas, noteiktas ar parasto venogrāfiju) un citu iemeslu izraisīto nāves gadījumu skaits bija abu pētījumu primārais mērķis. Kopējais nozīmīgas VTE (tajā skaitā PATE un proksimālas DzVT, kā simptomātiskas, tā asimptomātiskas, noteiktas ar parasto venogrāfiju) un citu iemeslu izraisīto nāves gadījumu skaits bija abu pētījumu sekundārais galarezultāts un tiek uzskatīts par klīniski atbilstošu. Abu pētījumu rezultāti parādīja, ka Pradaxa 220 mg un 150 mg antitrombotiskais efekts statistiski nav mazāks kā enoksaparīnam attiecībā uz kopējo VTE un visa veida cēloņu mirstību. Rezultāti attiecībā uz nozīmīgu VTE un ar VTE saistītu mirstību 150 mg devai bija nedaudz sliktāki kā enoksaparīnam (10. tabula). Labāki rezultāti bija 220 mg devai, kura attiecībā uz nozīmīgu VTE uzrādīja nedaudz labākus rezultātus kā enoksaparīns (10. tabula).

Klīniskie pētījumi tika veikti pacientu populācijā ar vidējo vecumu > 65 gadiem.

3. fāzes klīniskajos pētījumos netika novērotas atšķirības attiecībā uz efektivitāti un drošību starp vīriešiem un sievietēm.

RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumu populācijā (ārstēti 5539 pacienti) 51 % vienlaicīgi bija hipertensija, 9 % diabēts, 9 % koronāro artēriju slimība un 20 % venozā nepietiekamība anamnēzē. Neviena no šīm slimībām neietekmēja dabigatrāna iedarbību attiecībā uz VTE profilaksi vai asiņošanas biežumu.

Nozīmīgu VTE un ar VTE saistītas mirstības vērtējamo rezultātu dati bija homogēni attiecībā uz primāro efektivitātes galarezultātu un ir norādīti 10. tabulā.

Dati par kopējo ar VTE un citiem cēloņiem saistīto mirstību ir norādīti 11. tabulā.

Aprēķinātie nozīmīgas asiņošanas vērtējamie rezultāti ir parādīti tālāk 12. tabulā.

10. tabula. Nozīmīgu VTE un ar VTE saistītas mirstības analīze ārstēšanas periodā RE-MODEL un RE-NOVATE ortopēdiskās ķirurģijas pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
N	909	888	917
Sastopamība (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,78	1,09	
95 % TI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (ceļa locītava)			
N	506	527	511
Sastopamība (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,73	1,08	
95 % TI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

11. tabula. Kopējās ar VTE un ar visiem cēloņiem saistītās mirstības analīze ārstēšanas periodā RE-MODEL un RE-NOVATE ortopēdiskās ķirurģijas pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
N	880	874	897
Sastopamība (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,9	1,28	
95 % TI	0,63; 1,29	0,93; 1,78	
RE-MODEL (ceļa locītava)			
N	503	526	512
Sastopamība (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,97	1,07	
95 % TI	0,82; 1,13	0,92; 1,25	

12. tabula. Nozīmīgas asiņošanas gadījumi katras terapijas gadījumā atsevišķi RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
Ārstētie pacienti N	1146	1163	1154
NAG skaits N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ceļa locītava)			
Ārstētie pacienti N	679	703	694
NAG skaits N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem

Klīniskie pierādījumi par dabigatrāna eteksilāta efektivitāti ir iegūti no RE-LY pētījuma (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), kas bija vairākc centru, daudz nacionāls, nejaušināts paralēlo grupu pētījums, kurā maskētā veidā lietoja divas dabigatrāna eteksilāta devas (110 mg un 150 mg divas reizes dienā), salīdzinot ar nemaskētā veidā lietotu varfarīnu, pacientiem ar priekšskambaru mirdzāritmiju un vidēju vai augstu insulta un SEE risku. Primārais mērķis šajā pētījumā bija noteikt vismaz varfarīnam līdzvērtīgu dabigatrāna eteksilāta iedarbību, mazinot kombinētā iznākuma — insulta un SEE — kopējo biežumu. Tika analizēts arī statistiskais pārākums.

Pētījumā RE-LY dabigatrāna eteksilāta saņemšanai nejaušināja pavisam 18 113 pacientus, kuru vidējais vecums bija 71,5 gadi un kuru vidējā CHADS₂ vērtība bija 2,1. Pacientu populāciju veidoja 64 % vīriešu, 70 % baltās rases pārstāvju un 16 % aziātu. Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu varfarīnu, vidējais procentuālais laiks līdz terapeitiska līmeņa sasniegšanai (TTR) (INR 2–3) bija 64,4 % (vidējā TTR vērtība 67 %).

RE-LY pētījumā tika pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāts, lietots devā 110 mg divas reizes dienā, insulta un SEE profilaksē pacientiem ar priekšskambaru mirdzāritmiju ir tikpat efektīvs kā varfarīns, jo samazināja IKA, kopējo asiņošanas un apjomīgas asiņošanas biežumu. Deva 150 mg divas reizes dienā ir saistīta ar būtiski mazāku išēmiska un hemorāģiska insulta, vaskulāras nāves, IKA un kopējo asiņošanas risku, salīdzinot ar varfarīnu. Apjomīgas asiņošanas biežums, lietojot šo devu, bija līdzīgs kā varfarīna lietošanas gadījumā. Miokarda infarkta biežums bija nedaudz paaugstināts dabigatrāna eteksilāta 110 mg divas reizes dienā un 150 mg divas reizes dienā grupās, salīdzinot ar varfarīnu (riska koeficients 1,29; p=0,0929 un riska koeficients 1,27; p=0,1240, attiecīgi). Uzlabojoties INR kontroles iespējai, novērotais dabigatrāna eteksilāta ieguvums, salīdzinot ar varfarīnu, samazinās.

13. – 15. tabulā parādīti dati par svarīgākajiem rezultātiem vispārējā populācijā.

13. tabula. Analīze par pirmo insultu vai SEE (primārais kritērijs) RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Insults un/vai SEE			
Biežums (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p vērtības pārākums	p = 0,2721	p = 0,0001	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

14. tabula. Analīze par pirmo išēmiska vai hemorāģiska insulta gadījumu RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Insults			
Biežums (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p vērtība	0,3553	0,0001	
SEE			
Biežums (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p vērtība	0,3099	0,1582	
Išēmisks insults			
Biežums (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p vērtība	0,3138	0,0351	

Hemorāģisks insults			
Biežums (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p vērtība	<0,0001	<0,0001	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

15. tabula. Analīze par dzīvildzi visu un kardiovaskulāro cēloņu gadījumā RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Mirstība jebkāda cēloņa dēļ			
Biežums (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	

p vērtība	0,1308	0,0517	
Vaskulārā mirstība			
Biežums (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p vērtība	0,2081	0,0430	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

16. - 18. tabulā attēloti rezultāti par primāro efektivitātes un drošības iznākumu noteiktās apakšgrupās.

Attiecībā uz primāro iznākumu, proti, insultu un SEE, netika identificētas apakšgrupas (tas ir, pēc vecuma, svara, dzimuma, nieru darbības, etniskās piederības u.c.) ar atšķirīgu riska koeficientu salīdzinājumā ar varfarīnu.

16. tabula. Insulta/SEE riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
≥65 un <75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL (ml/min)		
≥30 un <50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
≥50 un <80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Attiecībā uz primāro drošības iznākumu — apjomīgu asiņošanu — bija vērojama mijiedarbība starp ārstēšanas ietekmi un vecumu. Ar vecumu pieauga ar dabigatrāna lietošanu saistītais relatīvais asiņošanas risks salīdzinājumā ar varfarīnu. Visaugstākais relatīvais risks bija pacientiem pēc ≥75 gadu vecuma. Vienaļcīga trombocītu salīpšanas inhibitoru, ASS vai klopīdogrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu, aptuveni dubulto apjomīgo asiņošanu biežumu. Netika konstatēta būtiska ārstēšanas ietekmes mijiedarbība apakšgrupās pēc nieru funkcijas un CHADS₂ vērtības.

17. tabula. Apjomīgas asiņošanas riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
≥65 un <75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥75	1,01 (0,83; 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 un <50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
≥50 un <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)
ASS lietošana	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Klopīdogrela lietošana	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Ilgstošs multicentru dabigatrāna ārstēšanas pētījuma pagarinājums pacietiem ar priekšskambaru mirdzaritmiju, kuri pabeidza dalību RE-LY pētījumā).

RE-LY pētījuma pagarinājums (RELY-ABLE) sniedza papildus drošuma informāciju par pacientu grupu, kuri turpināja RE-LY pētījumā uzsāktās dabigatrāna devas lietošanu. Pacienti bija piemēroti RELY-ABLE pētījumam, ja viņi nebija ilgstoši pārtraukuši zāļu lietošanu līdz pēdējai RE-LY pētījuma vizītei. Iesaistītie pacienti turpināja dubult-akli saņemt to pašu dabigatrāna eteksilāta devu, ko randomizēti bija saņēmuši RE-LY pētījumā, līdz pat 43 mēnešiem pēc RE-LY (kopīgais vidējais RE-LY + RELY-ABLE periods 4,5 gadi). Tika iesaistīti 5897 pacienti, no tiem 49% pacienti, kuri lietoja dabigatrāna eteksilātu no sākotnējā randomizēti atlasītā RE-LY pētījuma un 86% RELY-ABLE atbilstošie pacienti.

Papildus 2,5 gadu ārstēšanas laikā RELY-ABLE pētījumā, ar maksimālo periodu vairāk kā 6 gadi (kopējais periods RELY + RELY-ABLE), tika pierādīts abu dabigatrāna eteksilāta devu (110 mg divreiz dienā un 150 mg divreiz dienā) ilgstošas lietošanas drošums. Netika novēroti jauni drošuma dati.

Gadījumu biežums, ieskaitot masīvu asiņošanu un citas asiņošanas, bija līdzīgs kā RE-LY pētījumā.

Pediatriskā populācija

Eiropas zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pradaxa pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolisko notikumu profilaksei apstiprinātajā indikācijā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Etniskā izcelsme (SPAF)

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Klīniskā efektivitāte un drošums (DzVT/PE ārstēšana)

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana pieaugušajiem (DzVT/PE ārstēšana)

Efektivitāti un drošumu pētīja divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, paralēlu grupu, kopijas pētījumos RE-COVER un RE-COVER II. Šajos pētījumos salīdzināja dabigatrāna eteksilātu (150 mg divreiz dienā) un varfarīnu (mērķa INR 2,0 – 3,0) pacientiem ar akūtu DzVT un/vai PE. Šo pētījumu primārais mērķis bija noteikt, vai dabigatrāna eteksilāts ir līdzvērtīgs varfarīnam, samazinot primārā mērķa kritērija rašanos. Primārais mērķa kritērijs bija salikts un ietvēra recidivējošu simptomātisku DzVT un/vai PE un saistītus nāves gadījumus 6 mēnešu ārstēšanas periodā.

Apvienotos RE-COVER un RE-COVER II pētījumos kopumā bija randomizēti 5153 pacienti un ārstēti – 5107 pacienti.

Ārstēšanas ilgums ar fiksētu dabigatrāna devu bija 174,0 dienas bez asinsreces kontroles. Pacientiem, kuri pēc randomizācijas saņēma varfarīnu, vidējais laiks terapeitiskajā diapazonā (INR 2,0 – 3,0) bija 60,6 %.

Pētījumos pierādīja, ka ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu pa 150 mg divreiz dienā bija līdzvērtīga ārstēšanai ar varfarīnu (līdzvērtīgums Re-COVER un Re-COVER II: 3,6 riska atšķirība un 2,75 riska attiecība).

18. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (VTE kā salikts DzVT un/vai PE rādītājs) analīze līdz pēcterapijas perioda beigām apvienotos RE-COVER un RE-COVER II pētījumos

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divreiz dienā	Varfarīns
Ārstētie pacienti	2553	2554
Recidivējoša simptomātiska VTE un ar VTE saistīta nāve	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)	1,09 (0,77, 1,54)	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Recidivējoša simptomātiska VTE un jebkāda cēloņa nāve	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % ticamības intervāls	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomātiska DzVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % ticamības intervāls	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomātiska PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % ticamības intervāls	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Ar VTE saistīti nāves gadījumi	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Jebkāda cēloņa nāve	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % ticamības intervāls	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Etniskā izcelsme (DzVT/PE ārstēšana)

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Pediatriskā populācija (DzVT/PE ārstēšana)

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pradaxa pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās DzVT/PE ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Divreiz dienā trīs dienas pēc kārtas (kopumā 6 devas) standarta antikoagulanta terapijas beigās lietota dabigatrāna eteksilāta farmakokinētiku un farmakodinamiku vērtēja atklātā drošuma un panesamības pētījumā 9 pusaudžiem (12 – 18 g.v.) stabilā stāvoklī. Visi pacienti saņēma sākotnējo perorālo dabigatrāna eteksilāta devu 1,71 ($\pm$ 10 %) mg/kg (80 % no pieaugušajiem paredzētās devas 150 mg/70 kg, pielāgojot pacienta ķermeņa masai). Pamatojoties uz dabigatrāna koncentrāciju un klīnisko novērtējumu, devu vēlāk pielāgoja līdz dabigatrāna eteksilāta mērķa devai 2,14 ($\pm$ 10 %) (100 % no pieaugušajiem paredzētās devas, pielāgojot pacienta ķermeņa masai). Šim nelielajam skaitam pusaudžu dabigatrāna eteksilāta kapsulu panesamība bija laba, tikai divi pacienti ziņoja par trim vieglām un īslaicīgām gastrointestinālām nevēlamām blakusparādībām. Ņemot vērā salīdzinoši nelielo ekspozīciju, asinsrece pēc 72 stundām (paredzamais dabigatrāna minimālais līmenis līdzsvara koncentrācijā vai tuvu tai) bija tikai nedaudz pagarināta, aPTL bija palielināts ne vairāk kā 1,60 reizes, ECT – ne vairāk kā 1,86 reizes un Hemoclot[®] TT (anti-FIIa) rezultāts – ne vairāk kā 1,36 reizes. Dabigatrāna koncentrācija plazmā, kas novērota pēc 72 stundām, bija salīdzinoši zema – no 32,9 līdz 97,2 ng/ml, lietojot galīgās devas starp 100 mg un 150 mg (atbilstoši vidējai devai normalizētā dabigatrāna kopējā koncentrācija plazmā 0,493 ng/ml/mg).

Klīniskā efektivitāte un drošums (DzVT/PE profilakse)

Recidivējošas dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE profilakse)

Ar antikoagulantiem iepriekš ārstētiem pacientiem veica divus randomizētus, paralēlu grupu, dubultmaskētus pētījumus. RE-MEDY, ar varfarīnu kontrolētā pētījumā, iekļāva 3 – 12 mēnešus ārstētus pacientus, kuriem nepieciešama turpmāka antikoagulantu terapija, un RE-SONATE, placebo kontrolētā pētījumā, iekļāva jau 6 – 18 mēnešus ar K vitamīna inhibitoriem ārstētus pacientus.

RE-MEDY pētījuma mērķis bija salīdzināt iekšķīgi lietota dabigatrāna eteksilāta (150 mg divreiz dienā) un varfarīna (mērķa INR 2,0 – 3,0) drošumu un efektivitāti, veicot ilgstošu ārstēšanu un recidivējošas simptomātiskas DzVT un/vai PE profilaksi. Randomizēja kopumā 2866 pacientus un ārstēja 2856 pacientus. Dabigatrāna eteksilāta terapijas ilgums bija no 6 līdz 36 mēnešiem (vidēji 534,0 dienas). Varfarīna lietošanai randomizētiem pacientiem mediānais laiks terapeitiskajā diapazonā (INR 2,0 – 3,0) bija 64,9 %.

RE-MEDY pētījumā pierādīja, ka ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu pa 150 mg divreiz dienā bija līdzvērtīga varfarīnam (līdzvērtīguma robeža: 2,85 riska attiecība un 2,8 riska atšķirība)

19. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (VTE kā salikts DzVT un/vai PE rādītājs) analīze līdz pēcterapijas perioda beigām RE-MEDY pētījumā

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divreiz dienā	Varfarīns
Ārstētie pacienti	1430	1426
Recidivējoša simptomātiska VTE un ar VTE saistīta nāve	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)	1,44 (0,78; 2,64)	
Līdzvērtīguma robeža	2,85	
Pacienti, kuriem bijis traucējums 18 mēnešu laikā	22	17
Kumulatīvais risks pēc 18 mēnešiem (%)	1,7	1,4
Riska atšķirība, salīdzinot ar varfarīnu (%)	0,4	
95 % ticamības intervāls		
Līdzvērtīguma robeža	2,8	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Recidivējoša simptomātiska VTE un jebkāda cēloņa nāve	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % ticamības intervāls	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomātiska DzVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % ticamības intervāls	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Simptomātiska PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % ticamības intervāls	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Ar VTE saistīta nāve	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Jebkāda cēloņa nāve	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % ticamības intervāls	0,69; 1,90	0,80; 2,07

RE-SONATE pētījuma mērķis bija novērtēt dabigatrāna eteksilāta pārākumu salīdzinājumā ar placebo, veicot recidivējošas simptomātiskas DzVT un/vai PE profilaksi pacientiem, kuri jau bija pabeiguši 6 –

18 mēnešus ilgu ārstēšanu ar KVA. Paredzētais terapijas ilgums bija 6 mēneši pa 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā bez nepieciešamības veikt kontroli.

RE-SONATE pētījumā pierādīja, ka dabigatrāna eteksilāts ir pārkāps par placebo, veicot recidivējošas DzVT/PE, tai skaitā neskaidras nāves gadījumu profilaksi, ar riska samazināšanos no 5,6% līdz 0,4% (relatīvā riska samazināšanās 92% balstoties uz riska attiecību) ārstēšanas periodā ($p < 0,0001$). Visas sekundārās un primārās mērķa kritērija un visu sekundāro mērķa kritēriju jutīguma analīzes liecināja par dabigatrāna eteksilāta pārkāpumu, salīdzinot ar placebo.

Pētījums ietvēra 12 mēnešus ilgu novērošanu pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas ietekme saglabājās līdz novērošanas beigām, kas liecina, ka dabigatrāna eteksilāta sākotnējais terapeitiskais efekts saglabājās. Atsītienu efektu nenovēroja. Novērošanas beigās VTE gadījumi ar dabigatrāna eteksilātu ārstētiem pacientiem bija 6,9 %, salīdzinot ar 10,7 % placebo grupā (risku attiecība 0,61 (95 % TI 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

20. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (VTE kā salikts DzVT un/vai PE rādītājs) analīze līdz pēcterapijas perioda beigām RE-SONATE pētījumā.

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divreiz dienā	Placebo
Ārstētie pacienti	681	662
Recidivējoša simptomātiska VTE un ar to saistītie nāves gadījumi	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riska attiecība, salīdzinot ar placebo (95 % ticamības intervāls)	0,08 (0,02; 0,25)	
Pārākuma p vērtība	$< 0,0001$	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Recidivējoša simptomātiska VTE un jebkāda cēloņa nāve	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % ticamības intervāls	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomātiska DzVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % ticamības intervāls	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomātiska PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Ar VTE saistīti nāves gadījumi	0 (0)	0 (0)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Neizskaidrojami nāves gadījumi	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Jebkāda cēloņa nāve	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Etniskā izcelsme (DzVT/PE profilakse)

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Pediatriskā populācija (DzVT/PE profilakse)

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pradaxa pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās DzVT/PE profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

II fāzes pētījumā dabigatrāna eteksilātu un varfarīnu lietoja 252 pacientiem pēc nesenas sirds mākslīgās vārstules protezēšanas operācijas (vēl atrodies slimnīcā pēcoperācijas periodā) un pacientiem, kuriem mākslīgās sirds vārstules protezēšanas operācija veikta vairāk nekā pirms 3 mēnešiem. Vairāk trombembolijas gadījumu (galvenokārt insultus un simptomātisku/asimptomātisku mākslīgā vārstuļa trombozi) un vairāk asiņošanas gadījumu novēroja ar dabigatrāna eteksilātu nekā ar varfarīnu. Pacientiem agrīnā pēcoperācijas periodā masīvas asiņošanas izpaudās galvenokārt kā hemorāģiskais izsvīdums perikardā, īpaši pacientiem, kuri dabigatrāna eteksilātu lietošanu uzsāka agri (t.i. 3. dienā) pēc sirds mākslīgās vārstules protezēšanas operācijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts tiek strauji un pilnīgi pārvērsts par dabigatrānu, kas ir aktīvā forma plazmā. Priekšzāļu dabigatrāna eteksilāta šķelšana esterāžu katalizētā hidrolīzē līdz aktīvajai vielai dabigatrānam ir galvenā metaboliskā reakcija. Dabigatrāna absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas Pradaxa lietošanas bija aptuveni 6,5 %.

Pēc iekšķīgas Pradaxa lietošanas veseliem brīvprātīgajiem dabigatrāna farmakokinētikai raksturīga strauja koncentrācijas palielināšanās plazmā, C_{max} sasniedzot 0,5 - 2,0 stundas pēc lietošanas.

Uzsūkšanās

Pētījumā, kurā tika vērtēta dabigatrāna eteksilāta uzsūkšanās 1-3 stundas pēc operācijas, tika konstatēta salīdzinoši lēna uzsūkšanās, salīdzinot ar absorbciju veseliem brīvprātīgajiem, turklāt raksturīga vienmērīga koncentrācijas un laika līkne bez liela koncentrācijas maksimuma plazmā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc lietošanas pēcoperācijas periodā blakusfaktoru, piemēram, anestēzijas, gastrointestinālas parēzes un ķirurģiskās iejaukšanās, ietekmes dēļ, kas nav atkarīga no perorālās zāļu formas. Turpmākā pētījumā tika pierādīts, ka lēna un aizkavēta uzsūkšanās parasti raksturīga tikai operācijas dienā. Turpmākās dienās dabigatrāna uzsūkšanās ir strauja, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundās pēc zāļu lietošanas.

Pārtika neietekmē dabigatrāna eteksilāta biopieejamību, taču aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā par 2 stundām.

Lietojot kapsulas perorāli bez hidroksipropilmetilcelulozes (HPMC) apvalka, biopieejamība var paaugstināties līdz 75 % pēc vienreizējas devas lietošanas un 37% - līdzsvara koncentrācijā, salīdzinot ar standarta kapsulu. Tādēļ vienmēr jāaglabā HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanās laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības.

Tāpēc pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, tā jānorij vesela un tās saturu nedrīkst pārkaisīt vai iemaisīt ēdienā vai dzērienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Tika konstatēta zema (34 – 35 %), no koncentrācijas neatkarīga dabigatrāna piesaistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem. Dabigatrāna izklijes tilpums ir 60 – 70 litru, kas pārsniedz kopējo organisma šķidruma daudzumu un liecina par vidēju dabigatrāna izklijes audos.

C_{max} un laukums zem koncentrācijas un laika līknes plazmā bija proporcionāls devai. Pēc C_{max} dabigatrāna koncentrācija plazmā bieksponenciāli samazinās ar vidējo terminālo pusperiodu 11 stundas gados vecākiem indivīdiem. Pēc vairāku devu lietošanas novēroja aptuveni 12–14 stundas ilgu terminālo pusperiodu. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas. Eliminācijas pusperiods ir pagarināts nieru darbības traucējumu gadījumā, kā parādīts 21. tabulā.

Biotransformācija

Dabigatrāna metabolisms un izvadīšana tika pētīta pēc vienas radioaktīvi iezīmēta dabigatrāna devas intravenozas ievadīšanas veseliem vīriešiem. Pēc intravenozas devas ievadīšanas dabigatrāna radītā radioaktivitāte tika izvadīta galvenokārt ar urīnu (85 %). Ar izkārnījumiem tika izvadīti 6 % lietotās devas. 168 stundas pēc devas ievadīšanas kopējā izvadītā radioaktivitāte bija 88 – 94 % ievadītās devas.

Dabigatrāns tiek konjugēts, veidojot farmakoloģiski aktīvus acilglikuronīdus. Ir četri izomēri – 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglikuronīdi, un katrs no tiem veido mazāk par 10 % kopējā dabigatrāna plazmā. Citu metabolītu zīmju daudzums bija nosakāms tikai ar ļoti jutīgām analīzes metodēm. Dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt nemainītā veidā ar urīnu ar aptuveno ātrumu 100 ml/min, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam.

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja

I fāzes pētījumos dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) pēc perorālas Pradaxa lietošanas brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL 30 – 50 ml/min) ir aptuveni 2,7 reizes lielāka nekā brīvprātīgajiem bez nieru mazspējas.

Nelielam brīvprātīgo skaitam ar smagu nieru mazspēju (CrCL 10 – 30 ml/min) dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) bija aptuveni 6 reizes lielāka un eliminācijas pusperiods aptuveni 2 reizes ilgāks nekā tas, kas novērots populācijā bez nieru mazspējas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

21. tabula. Kopējā dabigatrāna eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem un cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem

Glomerulārās filtrācijas ātrums (CrCL) [ml/min]	g vid. (gCV%; diapazons) eliminācijas pusperiods [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)

Dabigatrāna izvadīšana hemodialīzē tika pētīta 7 pacientiem ar terminālu nieru slimību (ESRD) un bez priekšskambaru mirdzaritmijas. Dialīze tika veikta ar dializāta plūsmu 700 ml/min, četras stundas ar asins plūsmas ātrumu 200 ml/min. vai 350 – 390 ml/min. Tādējādi tika izvadīts attiecīgi 50 % līdz 60 % brīvās vai kopējās dabigatrāna koncentrācijas. Dialīzē izvadītais zāļu daudzums ir proporcionāls asins plūsmas ātrumam līdz pat asins plūsmas ātrumam 300 ml/min. Dabigatrāna antikoagulējošā darbība pavājinājās līdz ar koncentrācijas samazināšanos plazmā, un FK/FD attiecību šī procedūra neietekmēja.

Vidējais CrCL RE-LY pētījumā bija 68,4 ml/min. Gandrīz pusei (45,8 %) pacientu RE-LY pētījumā CrCL bija >50–<80 ml/min. Salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem (CrCL ≥80 ml/min) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–50 ml/min) dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms un pēc zāļu lietošanas attiecīgi bija vidēji 2,29 un 1,81 reizi augstāka.

Vidējais kreatinīna klīrenss (CrCL) RE-COVER pētījumā bija 100,4 ml/min, 21,7 % pacientu bija viegli nieru darbības traucējumi (CrCL no > 50 līdz < 80 ml/min) un 4,5 % pacientu bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL no 30 līdz 50 ml/min). Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem līdzsvara stāvoklī dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms devas lietošanas bija attiecīgi 1,8 un 3,6 reizes augstāka nekā pacientiem ar CrCL > 80 ml/min. Līdzīgas CrCL vērtības konstatēja RE-COVER II pētījumā.

Vidējais kreatinīna klīrenss (CrCL) RE-MEDY un RE-SONATE pētījumos bija attiecīgi 99,0 ml/min un 99,7 ml/min. 22,9 % un 22,5 % pacientu RE-MEDY un RE-SONATE pētījumos CrCL bija no > 50 līdz < 80 ml/min, un 4,1 % un 4,8 % pacientu CrCL bija no 30 līdz 50 ml/min.

Gados vecāki pacienti

Specifiskos I fāzes farmakokinētikas pētījumos ar gados vecākiem indivīdiem novērota AUC palielināšanās par 40 – 60 % un C_{max} palielināšanās par vairāk nekā 25 % salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem. Vecuma ietekme uz dabigatrāna iedarbības līmeni apstiprināta RE-LY pētījumā, kurā pacientiem, kuru vecums bija ≥ 75 gadi, zemākā koncentrācija bija aptuveni par 31 % augstāka, bet pacientiem, kuru vecums bija <65 gadi, — aptuveni par 22 % zemāka nekā pacientiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

12 indivīdiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (*Child Pugh B*) netika konstatētas dabigatrāna kopējās iedarbības pārmaiņas salīdzinājumā ar 12 kontrolgrupas pārstāvjiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Pacientiem ar ķermeņa masu >100 kg dabigatrāna zemākā koncentrācija bija aptuveni par 20 % zemāka nekā pacientiem ar ķermeņa masu 50–100 kg robežās. Vairums (80,8 %) pacientu bija ≥ 50 kg un <100 kg kategorijā, un skaidras atšķirības netika konstatētas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pieejami ierobežoti dati par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≤ 50 kg.

Dzimums

Primārajos VTE profilakses pētījumos aktīvās vielas iedarbība sievietēm bija par aptuveni 40 %-50 % lielāka un devas pielāgošanu neiesaka. Sievietēm ar priekškambaru mirdzaritmiju zemākā koncentrācija un koncentrācija pēc devas lietošanas bija vidēji par 30 % augstāka. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības dabigatrāna farmakokinētikā un farmakodinamikā baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Farmakokinētiska mijiedarbība

Izplūdes transportproteīna P-gp substrāts ir nevis dabigatrāns, bet tā pirmszāles dabigatrāna eteksilāts. Tādēļ pētīta vienlaicīga lietošana ar P-gp transportproteīna inhibitoriem (amiodaronu, verapamilu, klaritromicīnu, hinidīnu, dronedaronu, tikagreloru un ketokonazolu) un induktoriem (rifampicīnu) (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

In vitro mijiedarbības pētījumos nav konstatēta nekāda galveno citohroma P450 izoenzīmu inhibīcija vai indukcija. Tas ir apstiprināts *in vivo* pētījumos veselīem brīvprātīgajiem, kuriem nekonstatēja nekādu mijiedarbību starp šo terapiju un šādām aktīvām vielām: atorvastatīns (CYP3A4), digoksīns (P-gp transportvielas mijiedarbība) un diklofenaks (CYP2C9).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos novēroto iedarbību radīja dabigatrāna pārmērīga farmakodinamiskā iedarbība.

Ietekme uz mātišu auglību, lietojot zāles pa 70 mg/kg (piecas reizes pārsniedz iedarbību plazmā pacientiem), izpaudās ar implantācijas biežuma mazināšanos un biežāku augļa zaudēšanu pirms implantācijas. Žurkām un trušiem devās, kas bija toksiskas mātītēm (5 - 10 reizes pārsniedza iedarbības apjomu plazmā pacientiem), tika novērota augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas mazināšanās, kā arī augļu atšķirību palielināšanās. Pre- un postnatālā pētījumā embriju mirstības

palielināšanās tika novērota pēc devām, kas bija toksiskas mātītēm (deva atbilst iedarbības līmenim plazmā, kas ir 4 reizes lielāks par pacientiem novēroto).

Toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pelēm visā to dzīves garumā dabigatrānam netika konstatēta tumorigēna iedarbība, lietojot maksimālās devas līdz 200 mg/kg.

Dabigatrāns, dabigatrāna eteksilāta mesilāta aktīvā daļa, ir noturīgs apkārtējā vidē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas pildījums

- Vīnskābe
- Akācija
- Hipromeloze
- Dimetikons 350
- Talks
- Hidroksipropilceluloze

Kapsulas apvalks

- Karagināns
- Kālija hlorīds
- Titāna dioksīds
- Indigokarmīns (E132)
- Saulrieta dzeltenais (E110)
- Hipromeloze

Melnā apdrukas tinte

- Šellaka
- Melnais dzelzs oksīds (E172)
- Kālija hidroksīds

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Blisteri un pudele: 3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteriepakoju

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pudele

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kastītē pa 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 cietajām kapsulām multiiepakojumā, kurā ir 3 iepakojumi pa 60 x 1 cietajai kapsulai (180 cietās kapsulas) vai 2 iepakojumi pa 50 x 1 cietajai kapsulai (100 cietās kapsulas) perforētā alumīnija blisteriepakojumā ar vienu devu kontūrligzdā. Turklāt, kastītē pa 6 blisterplāksnītēm (60 x 1) perforētā alumīnija baltā blisteriepakojumā ar vienu devu kontūrligzdā.

Polipropilēna pudele ar skrūvējamu vāciņu ar 60 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Izņemot Pradaxa kapsulas no blisteriepakojuma, lūdzu, sekojiet šādiem norādījumiem:

- Tikai viens blisters jāatdala no blisterplāksnītes, noplēšot to pa perforācijas līniju.
- Jānoņem klājošo foliju un jāizņem kapsula.
- Cietās kapsulas nedrīkst spiest cauri blistera folijai.
- Blistera foliju drīkst noņemt tikai tad, kad nepieciešama cietā kapsula.

Izņemot cieto kapsulu no pudeles, lūdzu, ievērojiet šādus norādījumus:

- Vāciņš atveras, to piespiežot un pagriežot.
- Pēc kapsulas izņemšanas, pudelītei jāatliek vāciņš atpakaļ nekavējoties un tā stingri jāaizver.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 18. marts 2008.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 17. janvāris 2013

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā cietajā kapsulā ir 150 mg dabigatrāna eteksilāta (*dabigatranum etexilatum*) (mesilāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

katrā cietajā kapsulā ir 4 mikrogrami saulrieta dzeltenā (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulas ar gaiši zilu necaurspīdīgu vāciņu un krēmkrāsas necaurspīdīgu 0. izmēra korpusu, kurā ir dzeltenīgas pelletes. Vāciņam ir uzdrukāts Boehringer Ingelheim kompānijas simbols, korpusam – R150.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju (NVPM) ar vienu vai vairākiem riska faktoriem, tādiem kā pārciests insults vai tranzitora išēmijas lēkme (TIL); vecums ≥ 75 gadi; sirds mazspēja ($\geq$ II. pakāpe NYHA- *New York Heart Association*); cukura diabēts; hipertensija.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas (SPAF, DzVT/PE)

Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori (SPAF)

Ieteicamā Pradaxa dienas deva ir 300 mg, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā. Terapija jāturpina ilgstoši.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE (DzVT/PE) profilakse pieaugušajiem

Pradaxa ieteicamā dienas deva ir 300 mg, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divreiz dienā pēc ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu vismaz 5 dienas. Terapijas ilgums jānosaka individuāli pēc rūpīgas ārstēšanas sniegto ieguvumu izvērtēšanas salīdzinājumā ar asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši) jāizvēlas īslaicīgu riska faktoru gadījumā (piemēram, nesena operācija, trauma, imobilizācija), un ilgāka ārstēšana jāizvēlas pastāvīgu riska faktoru vai idiopātiskas DzVT vai PE gadījumā.

(SPAF, DzVT/PE)

Turpmāk minētajām grupām Pradaxa ieteicamā dienas deva ir 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divreiz dienā:

- 80 gadus veci vai vecāki pacienti;
- pacienti, kuri vienlaicīgi saņem verapamilu.

Turpmāk minētajām grupām Pradaxa 300 mg vai 220 mg dienas deva jāizvēlas, pamatojoties uz trombembolijas un asiņošanas riska individuālu novērtējumu:

- 75 – 80 gadus veci pacienti;
- pacienti, kuriem ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi;
- pacienti, kuriem ir gastrīts, ezofagīts vai gastroezofageālā atvīļņa slimība;
- citi pacienti, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks.

Ieteikums DzVT/PE lietot 220 mg Pradaxa pa vienai 110 mg kapsulai divreiz dienā ir pamatots ar farmakokinētiskām un farmakodinamiskām analizēm un nav pētīts šajā klīniskajā situācijā.

Skatīt zemāk un 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Pacientiem jānorāda, ka dabigatrāna nepanesības gadījumā viņiem nekavējoties jāsazinās ar ārstējošo ārstu, lai veiktu pāreju uz citu pieņemamu ārstēšanu ar priekškambaru mirdzaritmiju saistīta insulta un SEE vai DzVT/PE profilaksei.

Gados vecāki pacienti (SPAF, DzVT/PE)

Pacienti 75–80 gadu vecumā jāārstē ar 300 mg dienas devu, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā. Ja ir zems trombembolijas risks un augsts asiņošanas risks, pēc ārsta ieskatiem individuāli var apsvērt 220 mg devu, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstināta asiņošanas riska dēļ šajā populācijā pacienti no 80 gadu vecuma jāārstē ar 220 mg dienas devu, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā.

Tā kā nieru darbības traucējumi biežāk ir novērojami vecākiem cilvēkiem (> 75 gadu vecuma), nieru funkcija jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas ar Pradaxa, aprēķinot CrCL, lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min). Ārstēšanas laikā nieru funkcija pacientiem jānovērtē vismaz vienreiz gadā, vai biežāk pēc nepieciešamības tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos, utt.) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar asiņošanas risku (SPAF, DzVT/PE)

Pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktu) rūpīgi klīniski jānovēro (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Pēc ārsta ieskatiem jālemj par devas pielāgošanu, pamatojoties uz iespējamā ieguvuma un riska izvērtējumu konkrētajam pacientiem. Koagulācijas tests (skatīt 4.4. apakšpunktu) var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks pārmēru intensīvas dabigatrāna iedarbības dēļ. Ja pacientiem ar augstu asiņošanas risku konstatē pārmēru intensīvu dabigatrāna iedarbību, ieteicama 220 mg deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā. Ja rodas klīniski nozīmīga asiņošana, ārstēšana jāpārtrauc.

Pacientiem ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo atvīlni var apsvērt devu 200 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā, jo viņiem ir paaugstināts apjomīgas asiņošanas kuņģa-zarnu traktā risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru funkcijas novērtējums (SPAF, DzVT/PE)

Visiem pacientiem:

- Pirms Pradaxa terapijas uzsākšanas jānovērtē nieru funkcija, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu smagus nieru darbības traucējumus (CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem terapija ar Pradaxa ir kontrindicēta
- Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos)

Papildus prasības pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem virs 75 gadu vecuma:

- Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē vismaz vienreiz gadā, vai biežāk pēc nepieciešamības tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos).

Pradaxa klīnisko pētījumu laikā nieru funkciju novērtēšanai (CrCL ml/min) tika lietota *Cockcroft-Gault* metode (skatīt Pradaxa 75 mg 4.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi SPAF, DzVT/PE

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL) <30 ml/min) ārstēšana ar Pradaxa ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCL 50–≤80 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–50 ml/min) ieteicamā dienas deva arī ir 300 mg, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā. Tomēr paaugstināta asiņošanas riska pacientiem jāapsver devas samazināšana līdz 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Rūpīga klīniska novērošana ir ieteicama slimniekiem ar nieru darbības traucējumiem.

Pradaxa un vieglu līdz vidēji spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru, t.i., amiodarona, hinidīna vai verapamila vienlaicīga lietošana (SPAF, DzVT/PE)

Devas pielāgošana nav nepieciešama vienlaicīgas amiodarona vai hinidīna lietošanas gadījumos (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, Pradaxa deva ir jāsamazina līdz 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šai gadījumā Pradaxa un šīs zāles jālieto vienlaicīgi.

Ķermeņa masa (SPAF, DzVT/PE)

Ievērojot pieejamos klīniskos un kinētiskos datus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet ieteicama cieša klīniskā uzraudzība pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums (SPAF, DzVT/PE)

Pamatojoties uz pieejamiem klīniskajiem un kinētiskajiem datiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi (SPAF, DzVT/PE)

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) tika izslēgti no galvenajiem pētījumiem. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc Pradaxa lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi, ir kontrindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pāreja (SPAF, DzVT/PE)

No Pradaxa terapijas uz parenterālu antikoagulantu

Pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu, pēc pēdējās devas lietošanas ieteicams nogaidīt 12 stundas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz Pradaxa

Pārtraukt parenterāla antikoagulanta lietošanu un uzsākt dabigatrāna eteksilātu 0–2 stundas pirms aizvietošanas terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH) (skatīt 4.5. apakšpunktu)).

No Pradaxa terapijas uz K vitamīna antagonistiem (KVA)

Pamatojoties uz CrCL, uzsākšana jāpielāgo sekojoši:

- CrCL ≥ 50 ml/min, KVA jāuzsāk 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas
- CrCL ≥ 30 –< 50 ml/min, KVA jāuzsāk 2 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas

Tā kā Pradaxa var palielināt INR, INR KVA ietekmi labāk atspoguļos tikai pēc tam, kad Pradaxa lietošana būs pārtraukta vismaz divas dienas. Līdz tam INR jāizvērtē piesardzīgi.

No K vitamīna antagonistiem (KVA) uz Pradaxa

KVA lietošana jāpārtrauc. Dabigatrāna eteksilātu var lietot, tiklīdz starptautiskā normalizētā attiecība (INR) ir <2,0.

Kardioversija (SPAF, DzVT/PE)

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu.

Pediatriskā populācija (SPAF)

Pradaxa nav piemērota lietošanai pediatriskā populācijā insulta un sistēmiskas embolijas profilakses indikācijā pacientiem ar NVPM.

Pediatriskā populācija (DzVT/PE)

Pradaxa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no dzimšanas brīža līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nav iespējams sniegt.

Izlaista deva (SPAF, DzVT/PE)

Aizmirstu dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palikušas 6 stundas. Ja līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž.

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Lietošanas veids (SPAF, DzVT/PE)

Pradaxa var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Pradaxa kapsula jānorij vesela, uzdzērot glāzi ūdens, lai nodrošinātu tās nokļūšanu kuņģī.

Pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, lai izvairītos no paaugstināta asiņošanas riska (skatīt 5.2. un 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) (skatīt 4.2. apakšpunktu)
- Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana
- Organiski bojājumi vai stāvokļi, kuri var tikt uzskatīti par spēcīgas asiņošanas riska faktoriem. Tie iespējams ir esoša vai nesena bijusi kuņģa vai zarnu trakta čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi, kas ar lielu iespējamību var asiņot, nesena galvas smadzeņu vai muguras trauma, nesena galvas smadzeņu, muguras vai acu operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, diagnosticētas vai iespējamās paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas
- Vienlaikus terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, kā piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt.), izņemot specifiskus antikoagulantu terapijas pārejas gadījumus (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai gadījumos, kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi
- Vienlaikus terapija ar ketokonazolu, ciklosporīniem, itakonazolu un dronedaronu sistēmiskai lietošanai (skatīt 4.5. apakšpunktu)
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni $> 2 \text{ NAR}$ tika izslēgti no galvenajiem pētījumiem. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama.

Hemorāģijas risks

Dabigatrāna eteksilāts jālieto piesardzīgi apstākļos ar palielinātu asiņošanas risku un situācijās, kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi kavējot trombocītu agregāciju. Dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā asiņošana var notikt jebkurā vietā. Ja neizskaidrojami pazeminās hemoglobīns un/vai hematokrīts vai asinsspiediens, jāmeklē asiņošanas vieta.

Dzīvību apdraudošas vai nekontrolējamas asiņošanas situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams Praxbind (idarucizumabs)- specifiskas antikoagulējošo darbību neitralizējošas zāles (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Ar palielinātu dabigatrāna līmeni plazmā saistīti šādi faktori: pavājināta nieru darbība ($\text{CrCL} 30 - 50 \text{ ml/min}$), vecums ≥ 75 gadi, maza ķermeņa masa ($< 50 \text{ kg}$) vai vienlaicīga viegla līdz vidēji spēcīga P-gp inhibitora (piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila) lietošana (skatīt 4.2., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga tikagrelora lietošana pastiprina dabigatrāna iedarbību un var radīt farmakodinamisku mijiedarbību, palielinot asiņošanas risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pētījumā par insulta un SE profilaksi pieaugušiem pacientiem ar NVPM, dabigatrāna eteksilāts bija saistīts ar lielāku apjomīgas gastrointestinālas (GI) asiņošanas biežumu, kas bija statistiski nozīmīgs dabigatrāna eteksilātam, lietotam 150 mg devā divas reizes dienā. Šādu palielinātu risku novēroja gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadi). Acetilsalicilskābes (ASS), klopidoģrela vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atvilkis, palielina GI asiņošanas risku. Šādiem mirdzaritmijas pacientiem jāapsver 220 mg dabigatrāna deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā un jāseko 4.2. apakšpunktā norādītajām devu rekomendācijām. Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt PSI lietošanu.

Asiņošanas risks var palielināties pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) vai selektīviem serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Visā terapijas laikā ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas pazīmes), jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt 5.1. apakšpunktu).

1. tabulā sniegts kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku. Lūdzu skatīt arī Kontrindikācijas 4.3. apakšpunktā.

1. tabula. Faktori, kuri var palielināt asiņošanas risku

Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums ≥ 75 gadi
Faktori, kuri paaugstina dabigatrāna koncentrāciju plazmā	<u>Nozīmīgākie:</u> • Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL 30–50 ml/min) • Vienlaicīga P-gp inhibitoru lietošana (daži P-gp inhibitori ir kontrindicēti, skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu) <u>Mazāk nozīmīgi:</u> • Maza ķermeņa masa (< 50 kg)
Farmakodinamiskā mijiedarbība	• ASS • NPL • Klopidoģrels • SSAI vai SNAI • Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi
Slimības/procedūras, kuras saistītas ar īpašu asiņošanas risku	• Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi • Trombocitopēnija vai funkcionālie trombocītu defekti • Nesen veikta biopsija, liela trauma • Bakteriāls endokardīts • Ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageāls atvilkis

Bojājumu, traucējumu, procedūras un/vai medikamentozas terapijas (tāda kā NPL, antiagreganti, SSAI un SNAI, skatīt 4.5. apakšpunktu) gadījumos, kas nozīmīgi palielina klīniski nozīmīgas asiņošanas risku, rūpīgi jāizvērtē riska- ieguvuma attiecība. Pradaxa jālieto tikai tādos gadījumos, kad ieguvums ir lielāks kā asiņošanas risks.

Pradaxa lietošanas gadījumā parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās iedarbības uzraudzība. Tomēr varētu būt lietderīgi noteikt dabigatrāna izraisīto antikoagulējošo iedarbību, lai izvairītos no pārmērīgi lielas dabigatrāna devas papildu riska faktoru klātbūtnē. Nevar paļauties uz INR testu pacientiem, kuri lieto Pradaxa, un ziņots par pseidopozitīvi paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nav jāveic INR testu. Atšķaidītā trombīna laiks (dTT), ekarīna asinsreces laiks (ECT) un

aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču šie testi nav standartizēti, tāpēc rezultāti jāinterpretē uzmanīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2. tabulā parādītas koagulācijas testu minimālās robežvērtības, kas varētu būt saistītas ar palielinātu asiņošanas risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2. tabula. Koagulācijas testu minimālās robežvērtības, kas varētu būt saistītas ar palielinātu asiņošanas risku

Tests (minimālās vērtības)	Indikācija
	SPAF un DzVT/PE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>3
aPTL [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>2
INR	Nav jāveic

Pacientiem, kuriem attīstās akūta nieru mazspēja, Pradaxa lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ja rodas smaga asiņošana, terapija jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas iemesls (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Zāles, kas palielina asiņošanas risku, nedrīkst lietot vienlaikus ar Pradaxa, vai arī tās jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai

Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai var tikt apsvērta, ja pacienta aTL, ECT vai aPTL nepārsniedz vietējās references augšējo normas robežu.

Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

Paredzams, ka P-gp induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna vai fenitoīna) vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

Pacienti, kuriem tiek veiktas ķirurģiskas operācijas vai invazīvas procedūras, ir pakļauti lielākam asiņošanas riskam. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu.

Kad ārstēšana saistībā ar iejaukšanos uz laiku pārtraukta, jāievēro piesardzība, un nepieciešams antikoagulanta monitorings. Pacientiem ar nieru mazspēju var būt ilgāks dabigatrāna klīrenss (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tas jāņem vērā pirms jebkuru procedūru veikšanas. Šādos gadījumos koagulācijas tests (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu) var palīdzēt noteikt, vai hemostāze joprojām ir traucēta.

Akūta ķirurģiska operācija vai neatliekamas procedūras

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja nepieciešama ātra antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams Praxbind (idaricizumabs)- specifiskas Pradaxa darbību neitralizējošas zāles.

Dabigatrāna darbības neitralizēšana pakļauj pacientu pamatslimības izraisītam trombotiskam riskam. Pradaxa terapiju var atsākt 24 stundas pēc Praxbind lietošanas, ja pacients ir klīniski stabils un ir panākta atbilstoša hemostāze.

Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz uz 12 stundām pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē attiecībā pret iejaukšanās steidzamību (par kardioversiju skatīt 4.2. apakšpunktu).

Plānveida ķirurģiska operācija

Ja iespējams, Pradaxa lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms invazīvas vai ķirurģiskas procedūras. Pacientiem ar augstu asiņošanas risku vai apjomīgas operācijas gadījumos, kad var būt nepieciešama pilnīga hemostāze, jāapsver Pradaxa lietošanas pārtraukšana 2-4 dienas pirms operācijas. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem dabigatrāna klīrenss var prasīt ilgāku laiku. Tas jāņem vērā pirms jebkādas procedūras.

3. tabulā ir sniegts kopsavilkums par zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumiem pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām.

3. tabula. Zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām

Nieru funkcija (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Pārtrauciet dabigatrāna lietošanu pirms plānveida operācijas	
		Liels asiņošanas risks vai apjomīga operācija	Standarta risks
≥80	~13	2 dienas iepriekš	24 stundas iepriekš
≥50–<80	~15	2–3 dienas iepriekš	1–2 dienas iepriekš
≥30–<50	~18	4 dienas iepriekš	2–3 dienas iepriekš (>48 stundas)

Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālpunkcija

Tādās procedūrās kā spinālajā anestēzijā var būt nepieciešama pilnvērtīga hemostatiskā funkcija.

Traumatiskas vai atkārtotas punkcijas un epidurālu katetru ilgstošas lietošanas gadījumā var būt palielināts spināla vai epidurāla asinsizplūduma risks. Pēc katetra izņemšanas jānogaida vismaz 2 stundas, pirms tiek lietota pirmā dabigatrāna eteksilāta deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdumam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.

Pēcoperācijas fāze

Pēc invazīvas vai ķirurģiskas procedūras dabigatrāna eteksilāta lietošana jāatsāk tiklīdz klīniskā situācija to pieļauj un ir panākta adekvāta hemostāze.

Pacienti ar asiņošanas risku vai pacienti, kuri pakļauti pārmērīgas iedarbības riskam, jo īpaši pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–50 ml/min) jāārstē piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar augstu ķirurģiskās mirstības risku un iekšējiem trombembolisku notikumu riska faktoriem

Pieejamie dati par dabigatrāna efektivitāti un drošību šādiem pacientiem ir ierobežoti, tādēļ viņi jāārstē, ievērojot piesardzību.

Miokarda infarkts (SPAF)

III fāzes RE-LY pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais miokarda infarkta (MI) biežums bija 0,82, 0,81, un 0,64 % / gadā dabigatrāna eteksilātam 110 mg divas reizes dienā, dabigatrāna eteksilātam 150 mg divas reizes dienā un varfarīnam, proti, ar dabigatrāna eteksilātu saistītais relatīvais risks salīdzinājumā ar varfarīnu bija 29 % un 27 %. Neatkarīgi no ārstēšanas veida

visaugstāko absolūto MI risku novēroja šādās apakšgrupās ar līdzīgu relatīvu risku: pacientiem ar iepriekš bijušu MI, pacientiem pēc ≥ 65 gadu vecuma ar diabētu vai koronāro artēriju slimību, pacientiem ar kreisā kambara izsviedes frakciju $< 40\%$ un pacientiem ar vidēji smagu nieru disfunkciju. Turklāt lielāku MI risku novēroja pacientiem, kuri vienlaikus lietoja ASS plus klopidoģrelu vai tikai klopidoģrelu.

Miokarda infarkts (DzVT/PE)

Trīs aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, par MI ziņots biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma varfarīnu: 0,4 %, salīdzinot ar 0,2 % īstermiņa RE-COVER un RE-COVER II pētījumos; un 0,8 %, salīdzinot ar 0,1 %, ilgtermiņa RE-MEDY pētījumā. Pieaugums šajā pētījumā bija statistiski ticams ($p=0,022$).

Re-SONATE pētījumā, kurā dabigatrāna eteksilātu salīdzināja ar placebo, MI biežums bija 0,1 % pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, un 0,2 % pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pacienti, kuriem ir aktīva ļaundabīga slimība (DzVT/PE)

Efektivitāte un drošums DzVT/PE gadījumā pacientiem, kuriem ir aktīva ļaundabīga slimība, nav pierādīts.

Krāsvielas

Pradaxa cietās kapsulas satur krāsvielu - saulrieta dzeltenu (E110), kura var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Antikoagulanti un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles

Par šādu līdzekļu lietošanu nav vai ir ierobežoti dati un tie var palielināt asiņošanas risku, ja tiek lietoti vienlaikus ar Pradaxa: tādi antikoagulanti kā nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulāri heparīni (LMWH), un heparīna atvasinājumi (fondaparīnukss, dezirudīns), trombolītiskas zāles, un K vitamīna antagonistu rivaroksabāns vai citi perorāli antikoagulanti (skatīt 4.3. apakšpunktu), un trombocītu agregāciju inhibējoši līdzekļi kā GPIIb/IIIa receptoru antagonisti, tiklopidīns, prasugrels, tikagrelors, dekstrāns un sulfīnpirazons (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pamatojoties uz pieejamiem datiem, kuri apkopoti III fāzes pētījumā RE-LY ar priekškambaru mirdzaritmijas pacientiem, tika novērots, ka citu perorālu vai parenterālu antikoagulantu lietošana vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu var palielināt apjomīgas asiņošanas risku aptuveni 2,5 reizes, galvenokārt situācijās, kad zāles tiek nomainītas no viena antikoagulanta uz citu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

NFH var ievadīt devā, kas nepieciešama centrālā venozā vai arteriālā katetra darbības nodrošināšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pamatojoties uz datiem, kuri apkopoti III fāzes pētījumā RE-LY ar priekškambaru mirdzaritmijas pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu), tika novērots, ka trombocītu agregācijas inhibitoru ASS vai klopidoģrela lietošana vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu un varfarīnu var dubultīgi palielināt apjomīgas asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klopidoģrels: I fāzes pētījumā, kurā piedalījās jauni, veseli vīriešu dzimuma brīvprātīgie, dabigatrāna eteksilāta un klopidoģrela vienlaicīga lietošana nepagarināja kapilārās asiņošanas laiku salīdzinājumā ar klopidoģrela monoterapiju. Turklāt dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$, kā arī dabigatrāna ietekmi raksturojošie koagulācijas rādītāji un trombocītu agregācija, kas raksturo klopidoģrela ietekmi, bija praktiski nemainīgi, salīdzinot kombinēto terapiju ar attiecīgajiem monoterapijas veidiem. Lietojot

300 mg vai 600 mg klopidoģrela piesātinošo devu, dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ palielinājās aptuveni par 30–40 % (skatīt 4.4. apakšpunktu) (skatīt zemāk arī sadaļu par ASS).

ASS: dabigatrāna eteksilāta un ASS vienlaicīgas lietošanas ietekme uz asiņošanas risku tika pētīta pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju II fāzes pētījumā, kurā pielietoja nejaušinātu vienlaicīgu ASS lietošanu. Pamatojoties uz loģistisko regresijas analīzi, ASS un dabigatrāna eteksilāta (150 mg divas reizes dienā) vienlaicīga lietošana var palielināt asiņošanas risku no 12 % līdz 18 % un 24 %, lietojot ASS attiecīgi 81 mg un 325 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NPL: ir pierādīts, ka NPL, kas īslaicīgi lietoti pretsāpju efekta panākšanai perioperatīvajā fāzē, ir saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tiek lietoti kopā ar dabigatrāna eteksilātu. NPL ilgstošas lietošanas gadījumā asiņošanas risks saistībā gan ar dabigatrāna, gan varfarīna lietošanu pieauga aptuveni par 50 %. Tādēļ asiņošanas riska dēļ, jo īpaši, ja tiek lietoti NPL, kuru eliminācijas pusperiods ir >12 stundas, ieteicama rūpīga novērošana attiecībā uz asiņošanas pazīmēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mazmolekulārie heparīni: mazmolekulāro heparīnu, piemēram, enoksaparīna, un dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana nav īpaši pētīta. Pēc pārejas no ārstēšanas ar 40 mg enoksaparīna dienā s.c. 3 dienu garumā 24 stundas pēc pēdējās enoksaparīna devas dabigatrāna iedarbības līmenis bija nedaudz zemāks nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts (vienreizēja 220 mg deva). Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc premedikācijas ar enoksaparīnu, novēroja augstāku anti-FXa/FIIa aktivitāti nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts. Uzskata, ka cēlonis tam ir enoksaparīna terapijai piemītošais pārņemšanas efekts, un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Pārējie ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi enoksaparīna premedikācijas ietekmē būtiski nemainījās.

Mijiedarbības, kas saistītas ar dabigatrāna eteksilāta un dabigatrāna metabolisma īpašībām

Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un tie *in vitro* neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus. Tāpēc ar dabigatrānu nav paredzama šāda veida mijiedarbība.

Mijiedarbība ar transportproteīniem

P-gp inhibitori

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka P-gp inhibitoru (piem., amiodarona, verapamila, hinidīna, ketokonazola, dronedarona, klaritromicīna un tikagrelora) lietošanas rezultātā paaugstinās dabigatrāna koncentrācija plazmā.

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, dabigatrāna un spēcīgu P-gp inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Koagulācijas tests palīdz noteikt pacientus ar palielinātu asiņošanas risku paaugstināta dabigatrāna iedarbības līmeņa dēļ (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Šādi spēcīgi P-gp inhibitori ir kontrindicēti: sistēmisks ketokonazols, ciklosporīni, itrakonazols un dronedarons (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga ārstēšana ar takrolīmu nav ieteicama. Lietojot kopā ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, amiodaronu, posakonazolu, hinidīnu, verapamilu un tikagreloru), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ketokonazols: ketokonazols palielina kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} attiecīgi par 138 % un 135 % pēc vienas 400 mg iekšķīgas devas, un attiecīgi par 153 % un 149 % pēc vairākām iekšķīgām 400 mg ketokonazola devām reizi dienā. Ketokonazols neietekmēja laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai, terminālo pusperiodu un vidējo saglabāšanās laiku organismā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vienlaicīga ārstēšana ar ketokonazolu sistēmiskai lietošanai ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Dronedarons: kad dabigatrāna eteksilāts un dronedarons tika lietoti vienlaikus, pēc atkārtotas 400 mg dronedarona lietošanas divreiz dienā kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} raksturlielumi palielinājās attiecīgi

aptuveni 2,4 un 2,3 reizes (+136 % un 125 %) un pēc vienas 400 mg devas lietošanas aptuveni 2,1 un 1,9 reizes (+114 % un 87 %). Dabigatrāna terminālo eliminācijas pusperiodu un renālo klīrensu dronedarons neietekmēja. Kad vienreizējas un atkārtotas dronedarona devas tika lietotas 2 h pēc dabigatrāna eteksilāta, dabigatrāna AUC_{0-∞} bija attiecīgi 1,3 un 1,6 reizes lielāks. Lietošana vienlaikus ar dronedaronu ir kontraindicēta.

Amiodarons: Pradaxa lietojot vienlaikus ar 600 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amiodaronu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA uzsūkšanās apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās par attiecīgi aptuveni 60 % un 50 %. Mijiedarbības mehānisms vēl nav līdz galam noskaidrots. Ņemot vērā amiodarona ilgo pussabrukšanas periodu, zāļu mijiedarbība iespējama vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar amiodaronu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Hinidīns: hinidīns tika lietots pa 200 mg ik pēc 2 stundām līdz 1000 mg kopējai devai. Dabigatrāna eteksilāts tika lietots divreiz dienā 3 dienas pēc kārtas, 3. dienā kopā ar hinidīnu vai bez tā. Lietojot vienlaicīgi ar hinidīnu, dabigatrāna AUC_{τ,ss} un C_{max,ss} vidēji palielinājās attiecīgi par 53 % un 56 %, (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar hinidīnu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Verapamils: lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilāta vienlaikus ar iekšķīgu lietojamu verapamilu, dabigatrāna C_{max} un AUC paaugstinājās, bet šo izmaiņu lielums bija atkarīgs no ievadīšanas laika un verapamila zāļu formas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Vislielākais dabigatrāna kāpums tika novērots pēc pirmās verapamila ātras darbības zāļu devas, lietojot to vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta (C_{max} paaugstinājās par aptuveni 180 % un AUC par aptuveni 150 %). Efekts pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu (C_{max} paaugstinājās par aptuveni 90 % un AUC par aptuveni 70 %) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā (C_{max} paaugstinājās par aptuveni 60 % un AUC par aptuveni 50 %).

Gadījumos, kad pacienti vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, Pradaxa deva ir jāsamazina līdz 220 mg, lietojot vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar verapamilu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Gadījumos, kad verapamils tika lietots 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, netika novērota nozīmīga mijiedarbība (C_{max} paaugstinājās par aptuveni 10 % un AUC par aptuveni 20 %). To var izskaidrot ar dabigatrāna pilnīgu absorbciju 2 stundu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klaritromicīns: kad 500 mg klaritromicīna divreiz dienā nozīmēja veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, C_{max} paaugstināšanās par 19 % un AUC par 15 % neradīja nekādas klīniskās drošības šaubas. Tomēr, dabigatrāna pacientiem vienlaicīgi nozīmējot klaritromicīnu, klīniski nozīmīgu mijiedarbību izslēgt nevar. Tādēļ gadījumos, kad dabigatrānu lieto vienlaicīgi ar klaritromicīnu, jāveic rūpīga pacienta uzraudzība, īpaši asiņošanas gadījumos un pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Tikagrelors: gadījumos, kad vienreizēja dabigatrāna eteksilāta 75 mg deva tika nozīmēta vienlaicīgi ar 180 mg tikagrelora sākuma devu, dabigatrāna AUC un C_{max} paaugstinājās attiecīgi 1,73 reizes un 1,95 reizes (+76% un 95%). Pēc atkārtotu 90 mg tikagrelora devu divreiz dienā lietošanas dabigatrāna iedarbība pastiprinājās (AUC un C_{max} attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes (+56% un 46%)).

Vienlaicīga 180 mg tikagrelora sākuma devas un 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara stāvoklī) nozīmēšana paaugstināja dabigatrāna AUC_{τ,ss} un C_{max,ss} attiecīgi 1,49 reizes un 1,65 reizes (+49%

un 65%), salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Ja 180 mg tikagrelora sākuma deva tika lietota 2 stundas pēc 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara stāvoklī), dabigatrāna AUC_{τ,ss} un C_{max,ss} paaugstinājās tikai attiecīgi 1,27 reizes un 1,23 reizes (+27% un 23%), salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Tāda pakāpeniska ordinēšana tiek rekomendēta, uzsākot ārstēšanu ar 180 mg tikagrelora piesātinošu devu.

Vienlaicīga 90 mg tikagrelora divreiz dienā (uzturošās devas) un 110 mg dabigatrāna eteksilāta nozīmēšana paaugstināja pielāgoto dabigatrāna AUC_{τ,ss} un C_{max,ss} attiecīgi 1,26 reizes un 1,29 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju.

Tādi kontraindicētie (skatīt 4.3. apakšpunktu) P-gp inhibitori kā itrakonazols un ciklosporīni nav klīniski pētīti, bet ir sagaidāmi līdzīgi rezultāti kā ketokonazolam *in vitro* pētījumos (skatīt 4.3. apakšpunktu).

In vitro pētījumos takrolīms uzrādīja līdzīgu P-gp inhibēšanas efektu kā itrakonazols un ciklosporīni. Dabigatrāna eteksilāts kopā ar takrolīmu nav klīniski pētīts. Tomēr ierobežotie klīniskie dati par citu P-gp substrātu (everolīmu) liek domāt, ka takrolīma P-gp inhibēšanas spēja ir vājāka nekā tas novērots ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem. Pamatojoties uz šiem datiem, vienlaicīga lietošana ar takrolīmu nav ieteicama.

Posakonazols un takrolīms ietekmē P-gp, tomēr tas nav klīniski pētīts. Pradaxa un takrolīma vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jāievēro piesardzība vienlaicīgi lietojot Pradaxa un posakonazolu.

P-gp induktori

Paredzams, ka P-gp induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna vai fenitoīna) vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Rifampicīns: kontroles induktora rifampicīna 600 mg iepriekšēja lietošana reizi dienā 7 dienas samazināja dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5 % un 67 %. Inducējošā darbība samazinājās, atjaunojot dabigatrāna darbību tuvu references līmenim, 7 dienas pēc rifampicīna terapijas pārtraukšanas. Pēc nākamām 7 dienām netika novērota turpmāka biopieejamības palielināšanās.

Citas zāles, kas ietekmē P-gp

P-gp (kā inhibitori vai induktori) ietekmē proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs, ritonavīra un lopinavīra vai ritonavīra un tipranavīra kombinācijas, nelfinavīrs un sakvinavīrs. Tie nav pētīti, un tādēļ tos nav ieteicams izmantot ārstēšanai vienlaicīgi ar Pradaxa.

P-gp substrāti

Digoksīns: pētījumā, kurā piedalījušies 24 veseli cilvēki, Pradaxa lietojot vienlaikus ar digoksīnu, netika novērotas digoksīna iedarbības un klīniski nozīmīgas dabigatrāna iedarbības pārmaiņas.

Vienlaicīga lietošana ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un selektīviem serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI)

SSAI un SNAI palielināja asiņošanas risku RE-LY pētījumā visās pacientu grupās.

Kuņģa pH

Pantoprazols: Pradaxa lietojot vienlaikus ar pantoprazolu, tika novērota dabigatrāna laukuma zem plazmas koncentrācijas un laika līknes samazināšanās par aptuveni 30 %. Pantoprazols un citi protonu sūkņa inhibitori (PSI) tika lietoti vienlaikus ar Pradaxa klīniskajos pētījumos, un vienlaicīgas PSI lietošanas laikā Pradaxa efektivitātes samazināšanās netika novērota.

Ranitidīns: ranitidīna lietošanai vienlaikus ar Pradaxa nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dabigatrāna uzsūkšanās apjomu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Ir maz datu par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecēm.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Pradaxa nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Barošana ar krūti

Nav klīnisku datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem barošanas periodā ar krūti.

Ārstēšanas laikā ar Pradaxa barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja ietekmi uz mātišu auglību, kas izpaudās kā samazināta ielīgздоšanās un palielināts spontāno abortu biežums pirms ielīgздоšanās, lietojot devu 70 mg/kg (kas atbilst 5 reizes augstākai koncentrācijai plazmā nekā pacientiem). Nekāda cita ietekme uz mātišu auglību netika novērota. Tēviņu auglība netika ietekmēta. Lietojot mātitei toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 5 - 10 reizes augstāka, nekā lietojot pacientiem), žurkām un trušiem novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un embriofetālo dzīvotspēju līdz ar palielinātu augļa variāciju biežumu. Pre- un postnatālajā pētījumā, lietojot mātiēm toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 4 reizes augstāka nekā pacientiem novērotā), novēroja palielinātu augļa mirstību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pradaxa neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Pamatpētījumā, kurā tika pētīta insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju, dabigatrāna eteksilāta grupā tika nejaušināts pavisam 12 091 pacients. No šiem pacientiem 6059 tika ārstēti ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, savukārt 5983 saņēma 110 mg devu divas reizes dienā.

Divos aktīvi kontrolētos DzVT/PE terapijas pētījumos, RE-COVER un RE-COVER II, dabigatrāna eteksilāta drošuma analīzē bija iekļauti kopumā 2553 pacienti. Visi pacienti saņēma 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā. Abu zāļu, dabigatrāna eteksilāta un varfarīna, nevēlamās blakusparādības uzskaita no pirmās dabigatrāna eteksilāta vai varfarīna lietošanas pēc parenterālās terapijas pārtraukšanas (tikai perorālās terapijas periodā). Tās ietver visas zāļu nevēlamās blakusparādības, kas radās dabigatrāna terapijas laikā. Ir ietvertas visas zāļu nevēlamās blakusparādības, kas radās varfarīna terapijas laikā, izņemot tās, kas radās varfarīna un parenterālās terapijas pārklāšanās periodā.

Aktīvi kontrolētā DzVT/PE profilakses pētījumā RE-MEDY un placebo kontrolētā DzVT/PE profilakses pētījumā RE-SONATE kopumā ārstēja 2144 pacientus. Visi pacienti saņēma 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā.

Kopumā nevēlamās blakusparādības radās aptuveni 22 % pacientu ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuri saņēma ārstēšanu insulta un SEE profilaksei (ilgstoša ārstēšana līdz 3 gadu garumā), 14 % pacientu, kuriem ārstēja DzVT/PE, un 15 % pacientu, kuri saņēma ārstēšanu DzVT/PE profilaksei.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir asiņošana, kas rodas kopumā aptuveni 16,6 % pacientu ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuriem ilgstoša ārstēšana tiek veikta insulta un SEE profilakses nolūkā, un 14,4 % pacientu, kuriem ārstēta DzVT/PE. Turklāt asiņošana radās 19,4 % pacientu DzVT/PE profilakses pētījumā RE-MEDY, un 10,5 % pacientu DzVT/PE profilakses pētījumā RE-SONATE.

Tā kā pacientu populācijas, ārstējot visas trīs indikācijas, nav salīdzināmas, un asiņošanas notikumi ir izklaidēti starp vairākām orgānu sistēmu grupām (OSG), kopsavilkums par apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu ir sadalīts pēc indikācijām un sniegts tālāk 5., 6., 7. un 8. tabulā.

Lai arī klīniskajos pētījumos reti novērota, var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat fatāla iznākuma.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā iekļautas blakusparādības, kuras novērotas trombemboliska insulta profilakses un SEE pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar priekškambaru mirdzaritmiju, DzVT/PE ārstēšanas un DzVT/PE profilakses pētījumos. Tās iedalītas pēc orgānu sistēmu grupām (OSG) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju	DzVT/PE ārstēšana un DzVT/PE profilakse
OSG ieteiktais termins.		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Anēmija	Bieži	Retāk
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Retāk	Nav zināms
Trombocitopēnija	Retāk	Reti
Pazemināts hematokrīta līmenis	Reti	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi		
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk	Retāk
Nieze	Retāk	Retāk
Izsitumi	Retāk	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti	Reti
Angioneirotiska tūska	Reti	Reti
Nātrene	Reti	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināms	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi		
Intrakraniāla hemorāģija	Retāk	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Hematoma	Retāk	Retāk
Brūces asiņošana	Retāk	Retāk

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Deguna asiņošana	Bieži	Bieži
Hemoptīze	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Bieži	Bieži
Sāpes vēderā	Bieži	Retāk
Caureja	Bieži	Retāk
Dispepsija	Bieži	Bieži
Slikta dūša	Bieži	Retāk
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk	Bieži
Hemoroidāla asiņošana	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta čūlas, ieskaitot barības vada čūlas	Retāk	Retāk
Gastroezofagīts	Retāk	Retāk
Gastroezofagāla refluksa slimība	Retāk	Retāk
Vemšana	Retāk	Retāk
Disfāģija	Retāk	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		
Traucēta aknu darbība/izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Retāk	Retāk
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Reti	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Reti	Nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Hemorāģijas ādā	Retāk	Bieži
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Hemartroze	Reti	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Ģenitouroloģiska asiņošana, ieskaitot hematūriju	Bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Asiņošana injekcijas vietā	Reti	Reti
Katetrizācijas vietas asiņošana	Reti	Reti
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
Traumatiska asiņošana	Reti	Retāk
Asiņošana incīzijas vietā	Reti	Reti

Asiņošana

Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju un vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF)

5. tabulā attēlots asiņošanas gadījumu skaits, atsevišķi izdalot apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu, pamatpētījumā, kurā tika pētīta trombemboliska insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju.

5. tabula. Asiņošanas gadījumu skaits pamatpētījumā, kurā tika pētīta trombemboliska insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Apjomīga asiņošana	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniāla asiņošana	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
GI asiņošana	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Asiņošana ar letālu iznākumu	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Neliela asiņošana	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Jebkāda asiņošana	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

Masīva asiņošana tika definēta kā asiņošana, kura atbilda vienam vai vairākiem no šādiem kritērijiem: Asiņošana, kura bija saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos vismaz par 20 g/l vai kuras rezultātā bija nepieciešams pārliet vismaz 2 vienības asiņu vai saspīestu šūnu. Simptomātiska asiņošana kritiskā vietā vai orgānā: intraokulāra, intrakraniāla, intraspinala vai intramuskulāra asiņošana ar nodalījuma sindromu, retroperitoneāla asiņošana, intraartikulāra asiņošana vai perikardiāla asiņošana.

Masīva asiņošana tika klasificēta kā dzīvībai bīstama, ja atbilda vienam vai vairākiem no šādiem kritērijiem:

Asiņošana ar letālu iznākumu; simptomātiska intrakraniāla asiņošana; hemoglobīna līmeņa pazemināšanās vismaz par 50 g/l; vismaz 4 vienību asiņu vai saspīestu šūnu pārliešana; asiņošana, kura bija saistīta ar hipotensiju, kad nepieciešama intravenoza inotropo līdzekļu lietošana; asiņošana, kuras dēļ bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās.

Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā vai 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski zemāks dzīvībai bīstamas asiņošanas un intrakraniālas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu [$p < 0,05$]. Ar abu stiprumu dabigatrāna eteksilāta devām tika novērots arī statistiski nozīmīgi mazāks kopējais asiņošanas biežums. Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā, bija būtiski mazāks apjomīgas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (risks koeficients 0,81 [$p = 0,0027$]). Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski lielāks apjomīgas GI asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (risks koeficients 1,48 [$p = 0,0005$]). Šādu ietekmi novēroja galvenokārt pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma.

Dabigatrāna radītais klīniskais ieguvums insulta un SEE profilaksē un ISS riska mazināšanā salīdzinājumā ar varfarīnu saglabājas visās pacientu apakšgrupās, piemēram, daļot pacientus pēc nieru darbības traucējumu esamības, vecuma, vienlaikus lietotajām zālēm, piemēram, antiagregantiem vai P-gp inhibitoriem. Lai gan noteiktās pacientu apakšgrupās ir palielināts apjomīgas asiņošanas risks, ja tiek veikta ārstēšana ar antikoagulantu, palielināto asiņošanas risku, kas saistīts ar dabigatrānu, nosaka GI asiņošana, kuru parasti novēro pirmajos 3–6 mēnešos pēc dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE ārstēšana)

6. tabulā apkopota informācija par asiņošanas gadījumiem apvienotos pivotālos RE-COVER un RE-COVER II pētījumos, kuros pētīta dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana. Apvienotos pētījumos primāro drošuma mērķa kritēriju – smagas asiņošanas, smagas vai klīniski nozīmīgas asiņošanas un jebkādas asiņošanas, sastopamība, lietojot varfarīnu, ar nominālu alfa līmeni 5 % bija nozīmīgi mazāka.

6. tabula. Asiņošanas gadījumi RE-COVER un RE-COVER II pētījumos, kuros pētīta dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana

	150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā	Varfarīns	Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)
Drošuma analīzē iekļautie pacienti	2456	2462	
Smagas asiņošanas gadījumi	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniāla asiņošana	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Asiņošana			
Smaga GI asiņošana	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Dzīvībai bīstama asiņošana	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Smagas asiņošanas gadījumi/klīniski nozīmīga asiņošana	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Jebkāda asiņošana	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Jebkāda GI asiņošana	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Asiņošanas gadījumus abām zālēm uzskaita no pirmās dabigatrāna eteksilāta vai varfarīna lietošanas pēc parenterālās terapijas pārtraukšanas (tikai perorālās terapijas periodā). Tie ietver visus asiņošanas gadījumus, kas radās dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā. Ir ietverti visi asiņošanas gadījumi, kas radās varfarīna terapijas laikā, izņemot tos, kas radās varfarīna un parenterālās terapijas pārkļāšanās periodā.

Smagu asiņošanas gadījumu (SAG) definīcija atbilda Starptautiskās trombozes un hemostāzes biedrības ieteikumiem. Asiņošanas gadījumu klasificēja kā SAG, ja tas atbilda vismaz vienam no šiem kritērijiem:

- letāla asiņošana;
- simptomātiska asiņošana kritiski svarīgā apvidū vai orgānā, piemēram, intrakraniāla, intraspinala, intraokulāra, retroperitoneāla, intraartikulāra, perikardiāla vai intramuskulāra asiņošana ar saspieduma sindromu. Lai kritiski svarīgā apvidū vai orgānā notiekošu asiņošanu klasificētu kā SAG, tai bija jābūt saistītai ar klīniskiem simptomiem;
- asiņošana, kas izraisa hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par 20 g/l (1,24 mmol/l) vai vairāk, kā dēļ nepieciešama 2 vai vairāk devas asins vai eritrocītu masas transfūzija.

7. tabulā norādīti asiņošanas gadījumi, kas konstatēti pivotālā RE-MEDY pētījumā, kurā pētīta dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) profilakse. Dažu asiņošanas gadījumu (SAG/klīniski nozīmīga asiņošana, jebkāda asiņošana) sastopamība pie nominālā alfa līmeņa 5 % pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kuri saņēma varfarīnu.

7. tabula. Asiņošanas gadījumi, kas konstatēti RE-MEDY pētījumā, kurā pētīta dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) profilakse.

	150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā	Varfarīns	Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	1430	1426	
Smagas asiņošanas gadījumi	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)

Intrakraniāla asiņošana	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nav aprēķināma*
Smaga GI asiņošana	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Nav aprēķināma*
Dzīvībai bīstama asiņošana	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Nav aprēķināma*
Smagas asiņošanas gadījums/klīniski nozīmīga asiņošana	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Jebkāda asiņošana	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Jebkāda GI asiņošana	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*RA nav aprēķināma, jo nav neviena gadījuma nevienam kohortas terapijas veidam

SAG definīcija noteikta saskaņā ar Starptautiskās trombozes un hemostāzes biedrības ieteikumiem, kā aprakstīts pie RE-COVER un RE-COVER II pētījuma.

8. tabulā norādīti asiņošanas gadījumi pivotālā RE-SONATE pētījumā, kurā pētīta dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) profilakse. SAG un SAG/KNAG kombinācijas biežums pie nominālā alfa līmeņa 5 % pacientiem, kuri saņēma placebo, bija nozīmīgi mazāks nekā pacientiem, kuri saņēma dabigatrānu.

8. tabula. Asiņošanas gadījumi RE-SONATE pētījumā, kurā pētīta dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) profilakse

	150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā	Placebo	Riska attiecība, salīdzinot ar placebo (95 % ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	684	659	
Smagas asiņošanas gadījumi	(0,3 %)	0	Nav aprēķināma*
Intrakraniāla asiņošana	0	0	Nav aprēķināma*
Smaga GI asiņošana	2 (0,3 %)	0	Nav aprēķināma*
Dzīvībai bīstama asiņošana	0	0	Nav aprēķināma*
Smagas asiņošanas gadījums/klīniski nozīmīga asiņošana	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Jebkāda asiņošana	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Jebkāda GI asiņošana	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*RA nav aprēķināma, jo nav neviena gadījuma nevienam terapijas veidam

SAG definīcija noteikta saskaņā ar Starptautiskās trombozes un hemostāzes biedrības ieteikumiem, kā aprakstīts pie RE-COVER un RE-COVER II pētījuma.

Miokarda infarkts

Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju un vienu vai vairākiem riska faktoriem (SPAF)

RE-LY pētījumā, dabigatrāna eteksilāta grupā salīdzinot ar varfarīnu miokarda infarkta skaits gada laikā pieauga no 0,64% (varfarīns) līdz 0,82% (dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā)/0,81% (dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)

Trīs ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, par MI ziņots biežāk nekā tiem, kuri saņēma vafarīnu: 0,4 %, salīdzinot ar 0,2 %, īstermiņa RE-COVER un RE-COVER II pētījumos, un 0,8 %, salīdzinot ar 0,1 %, ilgtermiņa RE-MEDY pētījumā. Pieaugums šajā pētījumā bija statistiski ticams ($p=0,022$).

RE-SONATE pētījumā, kurā dabigatrāna eteksilātu salīdzināja ar placebo, MI biežums bija 0,1 % pacientiem, kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu, un 0,2 % pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (DzVT/PE)

Klīniskā pētījumā 1160.88 kopumā 9 pusaudži (vecumā no 12 līdz 18 gadiem) ar primāras VTE diagnozi saņēma sākotnējo perorālo dabigatrāna eteksilāta devu 1,71 (± 10 %) mg/kg ķermeņa masas. Pamatojoties uz dabigatrāna koncentrāciju, kas noteikta, izmantojot atšķaidītā trombīna laika testu un klīnisku novērtējumu, devu pielāgoja dabigatrāna eteksilāta mērķa devai 2,14 (± 10 %) mg/kg ķermeņa masas. Veicot ārstēšanu, diviem (22,1 %) pacientiem radās vieglas saistītas nevēlamās blakusparādības (gastroezofageālais atvilkis / sāpes vēderā; nepatīkama sajūta vēderā), un vienam (11,1 %) pacientam radās nesaistīta būtiska nevēlama blakusparādība (recidivējoša VTE kājā) pēcterapijas periodā > 3 dienas pēc dabigatrāna eteksilāta lietošanas pārtraukšanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/risku attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par ieteiktajām lielāka dabigatrāna eteksilāta deva pakļauj pacientu palielinātam asiņošanas riskam.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas testi var palīdzēt noteikt asiņošanas risku (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Kalibrēts kvantitatīvais aTL tests vai atkārtoti aTL mērījumi ļauj prognozēt laiku, kādā tiks sasniegta noteikta dabigatrāna koncentrācija (skatīt 5.1. apakšpunktu), arī tādā gadījumā, ja ir sākti papildu pasākumi, piemēram, dialīze.

Pārmērīga antikoagulācija var būt par iemeslu Pradaxa terapijas pārtraukšanai. Dabigatrānam nav specifiska antidota. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jāsaņem adekvāta diurēze. Atkarībā no klīniskās situācijas, pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša uzturoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiskas hemostāze un asins tilpuma aizstāšana.

Situācijās, kad nepieciešama ātra Pradaxa antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams Praxbind (idarucizumabs)- specifiskas Pradaxa antikoagulējošo darbību neitralizējošas zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Var apsvērt koagulācijas faktoru koncentrātu (aktivēto vai ne-aktivēto) vai rekombinētā VIIa faktora lietošanu. Ir eksperimentāli pierādījumi, kas apliecina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulējošās darbības novēršanā, taču to lietderība klīniskos apstākļos un arī ietekme uz atkārtotu trombemboliju iespējamo risku vēl nav pierādīta. Koagulācijas testi var kļūt maldinoši pēc ieteikto koagulācijas faktoru koncentrātu ievadīšanas. Interpretējot šo testu rezultātus, jābūt uzmanīgiem. Gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai lietoti ilgstošas darbības antiagreganti, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

Apjomīgas asiņošanas gadījumos, jāapsver koagulācijas speciālista, ja tāds pieejams, konsultācija.

Tā kā spēja saistīties ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrāns ir dializējams; klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota klīniskā pieredze, kas pierādītu šāda ārstēšanas paņēmiena lietderību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiski līdzekļi, tiešas darbības trombīna inhibitori, ATĶ kods: B01AE07.

Darbības mehānisms

Dabigatrāna eteksilāts ir mazas molekulas priekšzāles, kurām nav nekādas farmakoloģiskas aktivitātes. Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts strauji uzsūcas un tiek pārvērsts par dabigatrānu esterāzes katalizētā hidrolīzē plazmā un aknās. Dabigatrāns ir spēcīgs, konkurētspējīgs, atgriezenisks, tiešs trombīna inhibitors. Tā ir galvenā aktīvā viela plazmā.

Trombīns (serīna proteāze) nodrošina fibrinogēna pārveidošanos par fibrīnu asinsreces ķēdē, tāpēc tā nomākšana kavē trombu veidošanos. Dabigatrāns inhibē arī brīvo trombīnu, ar fibrīnu saistīto trombīnu un trombīna izraisīto trombocītu agregāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

In-vivo un *ex-vivo* dzīvnieku pētījumos pierādīta dabigatrāna antitrombotiskā un antikoagulanta iedarbība pēc intravenozas ievadīšanas un dabigatrāna eteksilāta iedarbība pēc perorālas ievadīšanas dažādos dzīvnieku trombozes modeļos.

Balstoties uz II fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem, var apgalvot, ka pastāv skaidri izteikta sakarība starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulējošās iedarbības pakāpi. Dabigatrāns paildzina trombīna laiku (TT), ECT un aPTL.

Kalibrētais kvantitatīvais atšķaidītā TT (dTT) tests sniedz norādi par iespējamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā. Kad kalibrētais atšķaidītā dTT tests uzrāda dabigatrāna plazmas koncentrāciju (kvantitatīvi) robežlīmenī vai zem tā, jāapsver papildus koagulācijas testu- TT, ECT vai aPTL veikšana.

ECT var sniegt tiešu norādi par tiešo trombīna inhibitoru aktivitāti.

aPTL tests ir plaši pieejams un sniedz aptuveni norādi par antikoagulējošās darbības intensitāti, kas sasniegta ar dabigatrānu. Tomēr aPTL testam ir ierobežots jutīgums un tas nav piemērots kvantitatīvi precīzai antikoagulējošās darbības novērtēšanai, īpaši tad, ja plazmā ir liela dabigatrāna koncentrācija. Lai arī lieli aPTL raksturlielumi interpretējami uzmanīgi, pagarināts aPTL līmenis norāda, ka pacients saņem antikoagulējošu terapiju.

Kopumā var pieņemt, ka šie antikoagulējošās darbības raksturlielumi varētu liecināt par dabigatrāna līmeni un palīdzēt novērtēt asiņošanas risku, t.i., dabigatrāna minimālo līmeni, kas pārsniedz 90. percentīli, vai koagulācijas testu, piemēram, aPTL, kas veikts minimālajā līmenī (aPTL robežvērtības skatīt 4.4. apakšpunktā, 2.tabula), uzskata par saistītu ar palielinātu asiņošanas risku.

Dabigatrāna vidējā ģeometriskā maksimālā koncentrācija plazmā līdzsvara fāzē, veicot mērījumus aptuveni 2 stundas pēc 150 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas divas reizes dienā, bija 175 ng/ml, ar amplitūdu 117–275 ng/ml (25.–75. percentīles amplitūda). Dabigatrāna vidējā ģeometriskā zemākā koncentrācija, veicot mērījumus no rīta, kad vērojama zemākā koncentrācija, tas ir, zāļu lietošanas intervāla beigās (proti, 12 stundas pēc vakarā lietotās 150 mg dabigatrāna devas), bija vidēji 91,0 ng/ml, ar amplitūdu 61,0–143 ng/ml (25.–75. percentīles amplitūda).

Pacientiem ar NVPM, kuriem tika veikta profilaktiska insulta un SEE terapija ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā,

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle, nosakot minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija aptuveni 200 ng/ml,
- ECT minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija paaugstināts aptuveni 3 reizes virs normas augšējās robežas, kas attiecas uz novēroto ECT pagarināšanās par 103 sekundēm 90. percentīli,
- aPTL attiecība, kas vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (aPTL pagarināšanās par aptuveni 80 sekundēm) minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) parāda novērojumu 90. percentīli.

Pacientiem, kuriem DzVT un PE ārstēta, lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā, dabigatrāna ģeometriskā vidējā minimālā koncentrācija, nosakot 10 – 16 stundu laikā pēc devas ievadīšanas, dozēšanas intervāla beigās (t.i., 12 stundas pēc 150 mg dabigatrāna vakara devas) bija 59,7 ng/ml, diapazonā no 38,6 līdz 94,5 ng/ml (25. – 75. percentīles robežās). Ārstējot DzVT un PE ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā,

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle, nosakot minimālajā līmenī (10 – 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas), bija aptuveni 146 ng/ml,
- ECT minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija paaugstināts aptuveni 2,3 reizes, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, kas attiecas uz novēroto ECT pagarināšanās par 74 sekundēm 90. percentīli,
- aPTL 90. percentīle minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija 62 sekundes, kas būtu 1,8 reizes vairāk, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju.

Farmakokinētikas dati par pacientiem, kuriem veikta DzVT un PE recidīva profilakse ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā, nav pieejami.

Klīniskā efektivitāte un drošība (SPAF)

Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM un vienu vai vairākiem riska faktoriem

Klīniskie pierādījumi par dabigatrāna efektivitāti ir iegūti no RE-LY pētījuma (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), kas bija vairākcietņu, daudz nacionāls, nejaušināts paralēlo grupu pētījums, kurā maskētā veidā lietoja divas dabigatrāna eteksilāta devas (110 mg un 150 mg divas reizes dienā), salīdzinot ar nemaskētā veidā lietotu varfarīnu, pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju un vidēju vai augstu insulta un SEE risku. Primārais mērķis šajā pētījumā bija noteikt vismaz varfarīnam līdzvērtīgu dabigatrāna eteksilāta iedarbību, mazinot kombinētā iznākuma — insulta un SEE — kopējo biežumu. Tika analizēts arī statistiskais pārākums.

Pētījumā RE-LY dabigatrāna eteksilāta saņemšanai nejaušināja pavisam 18 113 pacientus, kuru vidējais vecums bija 71,5 gadi un kuru vidējā CHADS₂ vērtība bija 2,1. Pacientu populāciju veidoja 64 % vīriešu, 70 % baltās rases pārstāvju un 16 % aziātu. Pacienti, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu varfarīnu, vidējais procentuālais laiks līdz terapeitiska līmeņa sasniegšanai (TTR) (INR 2–3) bija 64,4 % (vidējā TTR vērtība 67 %).

RE-LY pētījumā tika pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāts, lietots devā 110 mg divas reizes dienā, insulta un SEE profilaksē pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju ir vismaz tikpat efektīvs kā varfarīns, jo samazināja IKA, kopējo asiņošanas un apjomīgas asiņošanas biežumu. Deva 150 mg divas reizes dienā ir saistīta ar būtiski mazāku išēmiska un hemorāģiska insulta, vaskulāras nāves, IKA un kopējo asiņošanas risku, salīdzinot ar varfarīnu. Apjomīgas asiņošanas biežums, lietojot šo devu, bija līdzīgs kā varfarīna lietošanas gadījumā. Miokarda infarkta biežums bija nedaudz paaugstināts dabigatrāna eteksilāta 110 mg divas reizes dienā un 150 mg divas reizes dienā grupās, salīdzinot ar varfarīnu (risika koeficients 1,29; p=0,0929 un risika koeficients 1,27; p=0,1240, attiecīgi). Uzlabojoties INR kontroles iespējai, novērotais dabigatrāna eteksilāta ieguvums, salīdzinot ar varfarīnu, samazinās.

9. - 11. tabulā parādīti dati par svarīgākajiem rezultātiem vispārējā populācijā.

9. tabula. Analīze par pirmo insultu vai SEE (primārais kritērijs) RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Insults un/vai SEE			
Biežums (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p vērtības pārākums	p = 0,2721	p = 0,0001	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

10. tabula. Analīze par pirmo išēmiska vai hemorāģiska insulta gadījumu RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Insults			
Biežums (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p vērtība	0,3553	0,0001	
SEE			
Biežums (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p vērtība	0,3099	0,1582	
Išēmisks insults			
Biežums (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p vērtība	0,3138	0,0351	
Hemorāģisks insults			
Biežums (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p vērtība	<0,0001	<0,0001	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

11. tabula. Analīze par dzīvildzi visu un kardiovaskulāro cēloņu gadījumā RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Mirstība jebkāda cēloņa dēļ			
Biežums (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p vērtība	0,1308	0,0517	
Vaskulārā mirstība			
Biežums (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)

Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p vērtība	0,2081	0,0430	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

12. – 13. tabulā attēloti rezultāti par primāro efektivitātes un drošības iznākumu noteiktās apakšgrupās.

Attiecībā uz primāro iznākumu, proti, insultu un SEE, netika identificētas apakšgrupas (tas ir, pēc vecuma, svara, dzimuma, nieru darbības, etniskās piederības u.c.) ar atšķirīgu riska koeficientu salīdzinājumā ar varfarīnu.

12. tabula. Insulta/SEE riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
≥65 un <75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL (ml/min)		
≥30 un <50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
≥50 un <80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Attiecībā uz primāro drošības iznākumu — apjomīgu asiņošanu — bija vērojama mijiedarbība starp ārstēšanas ietekmi un vecumu. Ar vecumu pieauga ar dabigatrāna lietošanu saistītais relatīvais asiņošanas risks salīdzinājumā ar varfarīnu. Visaugstākais relatīvais risks bija pacientiem pēc 75 gadu vecuma. Vienlaicīga trombocītu salipšanas inhibitoru, ASS vai klopidoģrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu dubulto apjomīgo asiņošanu biežumu.

Netika konstatēta būtiska ārstēšanas ietekmes mijiedarbība apakšgrupās pēc nieru funkcijas un CHADS₂ vērtības.

13. tabula. Masīvas asiņošanas riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
≥65 un <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 un <50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
≥50 un <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)
ASS lietošana	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Klopidoģrela lietošana	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Ilgstošs multicentru dabigatrāna ārstēšanas pētījuma pagarinājums pacietiem ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuri pabeidza dalību RE-LY pētījumā).

RE-LY pētījuma pagarinājums (RELY-ABLE) sniedza papildus drošuma informāciju par pacientu grupu, kuri turpināja RE-LY pētījumā uzsāktās dabigatrāna devas lietošanu. Pacienti bija piemēroti

RELY-ABLE pētījumam, ja viņi nebija ilgstoši pārtraukuši zāļu lietošanu līdz pēdējai RE-LY pētījuma vizītei. Iesaistītie pacienti turpināja dubult-akli saņemt to pašu dabigatrāna eteksilāta devu, ko randomizēti bija saņēmuši RE-LY pētījumā, līdz pat 43 mēnešiem pēc RE-LY (kopīgais vidējais RE-LY + RELY-ABLE periods 4,5 gadi). Tika iesaistīti 5897 pacienti, no tiem 49% pacienti, kuri lietoja dabigatrāna eteksilātu no sākotnējā randomizēti atlasītā RE-LY pētījuma un 86% RELY-ABLE atbilstošie pacienti.

Papildus 2,5 gadu ārstēšanas laikā RELY-ABLE pētījumā, ar maksimālo periodu vairāk kā 6 gadi (kopējais periods RELY + RELY-ABLE), tika pierādīts abu dabigatrāna eteksilāta devu (110 mg divreiz dienā un 150 mg divreiz dienā) ilgstošas lietošanas drošums. Netika novēroti jauni drošuma dati.

Gadījumu biežums, ieskaitot masīvu asiņošanu un citas asiņošanas, bija līdzīgs kā RE-LY pētījumā.

Pediatrikā populācija (SPAF)

Eiropas zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pradaxa pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās trombembolisko notikumu profilaksei apstiprinātajā indikācijā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Etniskā izcelsme (SPAF)

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Klīniskā efektivitāte un drošums (DzVT/PE ārstēšana)

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana pieaugušajiem (DzVT/PE ārstēšana)

Efektivitāti un drošumu pētīja divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, paralēlu grupu, kopijas pētījumos RE-COVER un RE-COVER II. Šajos pētījumos salīdzināja dabigatrāna eteksilātu (150 mg divreiz dienā) un varfarīnu (mērķa INR 2,0 – 3,0) pacientiem ar akūtu DzVT un/vai PE. Šo pētījumu primārais mērķis bija noteikt, vai dabigatrāna eteksilāts ir līdzvērtīgs varfarīnam, samazinot primārā mērķa kritērija rašanos. Primārais mērķa kritērijs bija salikts un ietvēra recidivējošu simptomātisku DzVT un/vai PE un saistītus nāves gadījumus 6 mēnešu ārstēšanas periodā.

Apvienotos RE-COVER un RE-COVER II pētījumos kopumā bija randomizēti 5153 pacienti un ārstēti – 5107 pacienti.

Ārstēšanas ilgums ar fiksētu dabigatrāna devu bija 174,0 dienas bez asinsreces kontroles. Pacientiem, kuri pēc randomizācijas saņēma varfarīnu, mediānais laiks terapeitiskajā diapazonā (INR 2,0 – 3,0) bija 60,6 %.

Pētījumos pierādīja, ka ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu pa 150 mg divreiz dienā bija līdzvērtīga ārstēšanai ar varfarīnu (līdzvērtīguma robeža RE-un Re-COVER II: 3,6 riska atšķirība un 2,75 riska attiecība).

14. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (VTE kā salikts DzVTun/vai PE rādītājs) analīze līdz pēcterapijas perioda beigām apvienotos RE-COVER un RE-COVER II pētījumos

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divreiz dienā	Varfarīns
Ārstētie pacienti	2553	2554
Recidivējoša simptomātiska VTE un ar VTE saistīta nāve	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Riska attiecība, salīdzinot ar	1,09	

varfarīnu (95 % ticamības intervāls)	(0,77; 1,54)	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Recidivējoša simptomātiska VTE un jebkāda cēloņa nāve	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % ticamības intervāls	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomātiska DzVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % ticamības intervāls	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomātiska PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % ticamības intervāls	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Ar VTE saistīti nāves gadījumi	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Jebkāda cēloņa nāve	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % ticamības intervāls	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Etniskā izcelsme (DzVT/PE ārstēšana)

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Pediatriskā populācija (DzVT/PE ārstēšana)

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pradaxa pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās DzVT/PE ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Divreiz dienā trīs dienas pēc kārtas (kopumā 6 devas) standarta antikoagulanta terapijas beigās lietota dabigatrāna eteksilāta farmakokinētiku un farmakodinamiku vērtēja atklātā drošuma un panesamības pētījumā 9 pusaudžiem (12 – 18 g.v.) stabilā stāvoklī. Visi pacienti saņēma sākotnējo perorālo dabigatrāna eteksilāta devu 1,71 ($\pm$ 10 %) mg/kg (80 % no pieaugušajiem paredzētās devas 150 mg/70 kg, pielāgojot pacienta ķermeņa masai). Pamatojoties uz dabigatrāna koncentrāciju un klīnisko novērtējumu, devu vēlāk pielāgoja līdz dabigatrāna eteksilāta mērķa devai 2,14 ($\pm$ 10 %) (100 % no pieaugušajiem paredzētās devas, pielāgojot pacienta ķermeņa masai). Šim nelielajam skaitam pusaudžu dabigatrāna eteksilāta kapsulu panesamība bija laba, tikai divi pacienti ziņoja par trim vieglām un īslaicīgām gastrointestinālām nevēlamām blakusparādībām. Ņemot vērā salīdzinoši nelielo ekspozīciju, asinsreces pēc 72 stundām (paredzamais dabigatrāna minimālais līmenis līdzsvara koncentrācijā vai tuvu tai) bija tikai nedaudz pagarināta, aPTL bija palielināts ne vairāk kā 1,60 reizes, ECT – ne vairāk kā 1,86 reizes un Hemoclot[®] TT (anti-FIIa) rezultāts – ne vairāk kā 1,36 reizes. Dabigatrāna koncentrācija plazmā, kas novērota pēc 72 stundām, bija salīdzinoši zema – no 32,9 līdz 97,2 ng/ml, lietojot galīgās devas starp 100 mg un 150 mg (atbilstoši vidējai devai normalizētā dabigatrāna kopējā koncentrācija plazmā 0,493 ng/ml/mg).

Klīniskā efektivitāte un drošums (DzVT/PE profilakse)

Recidivējošas dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE profilakse)

Ar antikoagulantiem iepriekš ārstētiem pacientiem veica divus randomizētus, paralēlu grupu, dubultmaskētus pētījumus. RE-MEDY, ar varfarīnu kontrolētā pētījumā, iekļāva 3 – 12 mēnešus ārstētus pacientus, kuriem nepieciešama turpmāka antikoagulantu terapija, un RE-SONATE, placebo kontrolētā pētījumā, iekļāva jau 6 – 18 mēnešus ar K vitamīna inhibitoriem ārstētus pacientus.

RE-MEDY pētījuma mērķis bija salīdzināt iekšķīgi lietota dabigatrāna eteksilāta (150 mg divreiz dienā) un varfarīna (mērķa INR 2,0 – 3,0) drošumu un efektivitāti, veicot ilgstošu ārstēšanu un recidivējošas simptomātiskas DzVT un/vai PE profilaksi. Randomizēja kopumā 2866 pacientus un ārstēja 2856 pacientus. Dabigatrāna eteksilāta terapijas ilgums bija no 6 līdz 36 mēnešiem (mediāni 534,0 dienas). Varfarīna lietošanai randomizētiem pacientiem vidējais laiks terapeitiskajā diapazonā (INR 2,0 – 3,0) bija 64,9 %.

RE-MEDY pētījumā pierādīja, ka ārstēšana ar dabigatrāna eteksilātu pa 150 mg divreiz dienā bija līdzvērtīga varfarīnam (līdzvērtīguma robeža: 2,85 riska attiecība un 2,8 riska atšķirība).

15. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (VTE kā salikts DzVT un/vai PE rādītājs) analīze līdz pēcterapijas perioda beigām RE-MEDY pētījumā

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divreiz dienā	Varfarīns
Ārstētie pacienti	1430	1426
Recidivējoša simptomātiska VTE un ar VTE saistīta nāve	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu (95 % ticamības intervāls)	1,44 (0,78; 2,64)	
Līdzvērtīguma robeža	2,85	
Pacienti, kuriem bijis traucējums 18 mēnešu laikā	22	17
Kumulatīvais risks pēc 18 mēnešiem (%)	1,7	1,4
Riska atšķirība, salīdzinot ar varfarīnu (%)	0,4	
95 % ticamības intervāls		
Līdzvērtīguma robeža	2,8	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Recidivējoša simptomātiska VTE un jebkāda cēloņa nāve	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % ticamības intervāls	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomātiska DzVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % ticamības intervāls	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Simptomātiska PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % ticamības intervāls	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Ar VTE saistīta nāve	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Jebkāda cēloņa nāve	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % ticamības intervāls	0,69; 1,90	0,80; 2,07

RE-SONATE pētījuma mērķis bija novērtēt dabigatrāna eteksilāta pārākumu salīdzinājumā ar placebo, veicot recidivējošas simptomātiskas DzVT un/vai PE profilaksi pacientiem, kuri jau bija pabeiguši 6 – 18 mēnešus ilgu ārstēšanu ar KVA. Paredzētais terapijas ilgums bija 6 mēneši pa 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā bez nepieciešamības veikt kontroli.

RE-SONATE pētījumā pierādīja, ka dabigatrāna eteksilāts ir pārāks par placebo, veicot recidivējošas DzVT/PE, tai skaitā neskaidras nāves gadījumu profilaksi, ar riska samazināšanu no 5,6% līdz 0,4% (relatīvā riska samazinājums 92% balstoties uz riska attiecību) ārstēšanas periodā ($p < 0,0001$). Visas sekundārās un primārās mērķa kritērija un visu sekundāro mērķa kritēriju jutīguma analīzes liecināja par dabigatrāna eteksilāta pārākumu, salīdzinot ar placebo

Pētījums ietvēra 12 mēnešus ilgu novērošanu pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas ietekme saglabājās līdz novērošanas beigām, kas liecina, ka dabigatrāna eteksilāta

sākotnējais terapeitiskais efekts saglabājās. Atsitiena efektu nenovēroja. Novērošanas beigās VTE gadījumi ar dabigatrāna eteksilātu ārstētiem pacientiem bija 6,9 %, salīdzinot ar 10,7 % placebo grupā (riska attiecība 0,61 (95 % TI 0,42, 0,88), p=0,0082).

16. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (VTE kā salikts DzVT un/vai PE rādītājs) analīze līdz pēcterapijas perioda beigām RE-SONATE pētījumā.

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divreiz dienā	Placebo
Ārstētie pacienti	681	662
Recidivējoša simptomātiska VTE un ar to saistītie nāves gadījumi	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riska attiecība, salīdzinot ar placebo (95 % ticamības intervāls)	0,08 (0,02, 0,25)	
Pārākuma p vērtība	< 0,0001	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Recidivējoša simptomātiska VTE un jebkāda cēloņa nāve	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % ticamības intervāls	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomātiska DzVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % ticamības intervāls	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomātiska PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Ar VTE saistīti nāves gadījumi	0 (0)	0 (0)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Neizskaidrojami nāves gadījumi	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Jebkāda cēloņa nāve	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % ticamības intervāls	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Etniskā izcelsme (DzVT/PE profilakse)

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Pediatriskā populācija (DzVT/PE profilakse)

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pradaxa pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās DzVT/PE profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Klīniskie pētījumi par trombembolijas profilaksi pacientiem ar mākslīgām sirds vārstulēm

II fāzes pētījumā dabigatrāna eteksilātu un varfarīnu lietoja 252 pacientiem pēc nesenas sirds mākslīgās vārstules protezēšanas operācijas (vēl atrodies slimnīcā pēcoperācijas periodā) un pacientiem, kuriem mākslīgās sirds vārstules protezēšanas operācija veikta vairāk nekā pirms 3 mēnešiem. Vairāk trombembolijas gadījumu (galvenokārt insultus un simptomātisku/asimptomātisku mākslīgā vārstuļa trombozi) un vairāk asiņošanas gadījumu novēroja ar dabigatrāna eteksilātu nekā ar varfarīnu. Pacientiem agrīnā pēcoperācijas periodā masīvas asiņošanas izpaudās galvenokārt kā hemorāģiskais izsvīdums perikardā, īpaši pacientiem, kuri dabigatrāna eteksilāta lietošanu uzsāka agri (t.i. 3. dienā) pēc sirds mākslīgās vārstules protezēšanas operācijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts tiek strauji un pilnīgi pārvērsts par dabigatrānu, kas ir aktīvā forma plazmā. Priekšzāļu dabigatrāna eteksilāta šķelšana esterāžu katalizētā hidrolīzē līdz aktīvajai vielai dabigatrānam ir galvenā metaboliskā reakcija. Dabigatrāna absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas Pradaxa lietošanas bija aptuveni 6,5 %.

Pēc iekšķīgas Pradaxa lietošanas veseliem brīvprātīgajiem dabigatrāna farmakokinētikai raksturīga strauja koncentrācijas palielināšanās plazmā, C_{max} sasniedzot 0,5 - 2,0 stundas pēc lietošanas.

Uzsūkšanās

Pētījumā, kurā tika vērtēta dabigatrāna eteksilāta uzsūkšanās 1-3 stundas pēc operācijas, tika konstatēta salīdzinoši lēna uzsūkšanās, salīdzinot ar absorbciju veseliem brīvprātīgajiem, turklāt raksturīga vienmērīga koncentrācijas un laika līkne bez liela koncentrācijas maksimuma plazmā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc lietošanas pēcoperācijas periodā blakusfaktoru, piemēram, anestēzijas, gastrointestinālas parēzes un ķirurģiskās iejaukšanās, ietekmes dēļ, kas nav atkarīga no perorālās zāļu formas. Turpmākā pētījumā tika pierādīts, ka lēna un aizkavēta uzsūkšanās parasti raksturīga tikai operācijas dienā. Turpmākās dienās dabigatrāna uzsūkšanās ir strauja, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundās pēc zāļu lietošanas.

Pārtika neietekmē dabigatrāna eteksilāta biopieejamību, taču aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā par 2 stundām.

Lietojot kapsulas perorāli bez hidroksipropilmetilcelulozes (HPMC) apvalka, biopieejamība var paaugstināties līdz 75 % pēc vienreizējas devas lietošanas un 37% - līdzsvara koncentrācijā, salīdzinot ar standarta kapsulu. Tādēļ vienmēr jāsauglabā HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanās laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības.

Tāpēc pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, tā jānorij vesela un tās saturu nedrīkst pārkaisīt vai iemaisīt ēdienā vai dzērienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Tika konstatēta zema (34 – 35 %), no koncentrācijas neatkarīga dabigatrāna piesaistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem. Dabigatrāna izklijes tilpums ir 60 – 70 litru, kas pārsniedz kopējo organisma šķidruma daudzumu un liecina par vidēju dabigatrāna izklijes audos.

C_{max} un laukums zem koncentrācijas un laika līknes plazmā bija proporcionāls devai. Pēc C_{max} dabigatrāna koncentrācija plazmā bieksponenciāli samazinās ar vidējo terminālo pusperiodu 11 stundas gados vecākiem indivīdiem. Pēc vairāku devu lietošanas novēroja aptuveni 12–14 stundas ilgu terminālo pusperiodu. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas. Eliminācijas pusperiods ir pagarināts nieru darbības traucējumu gadījumā, kā parādīts 17. tabulā.

Biotransformācija

Dabigatrāna metabolisms un izvadīšana tika pētīta pēc vienas radioaktīvi iezīmēta dabigatrāna devas intravenozas ievadīšanas veseliem vīriešiem. Pēc intravenozas devas ievadīšanas dabigatrāna radītā radioaktivitāte tika izvadīta galvenokārt ar urīnu (85 %). Ar izkārnījumiem tika izvadīti 6 % lietotās devas. 168 stundas pēc devas ievadīšanas kopējā izvadītā radioaktivitāte bija 88 – 94 % ievadītās devas.

Dabigatrāns tiek konjugēts, veidojot farmakoloģiski aktīvus acilglikuronīdus. Ir četri izomēri – 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglikuronīdi, un katrs no tiem veido mazāk par 10 % kopējā dabigatrāna plazmā. Cītu metabolītu zīmju daudzums bija nosakāms tikai ar ļoti jutīgām analīzes metodēm. Dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt nemainītā veidā ar urīnu ar aptuveno ātrumu 100 ml/min, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam.

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja

I fāzes pētījumos dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) pēc perorālas Pradaxa lietošanas brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL 30 – 50 ml/min) ir aptuveni 2,7 reizes lielāka nekā brīvprātīgajiem bez nieru mazspējas.

Nelielam brīvprātīgo skaitam ar smagu nieru mazspēju (CrCL 10 – 30 ml/min) dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) bija aptuveni 6 reizes lielāka un eliminācijas pusperiods aptuveni 2 reizes ilgāks nekā tas, kas novērots populācijā bez nieru mazspējas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

17. tabula. Kopējā dabigatrāna eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem un cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem

Glomerulārās filtrācijas ātrums (CrCL) [ml/min]	g vid. (gCV%; diapazons) eliminācijas pusperiods [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)

Dabigatrāna izvadīšana hemodialīzē tika pētīta 7 pacientiem ar terminālu nieru slimību (ESRD) un bez priekšskambaru mirdzaritmijas. Dialīze tika veikta ar dializāta plūsmu 700 ml/min, četras stundas ar asins plūsmas ātrumu 200 ml/min, vai 350 – 390 ml/min. Tādējādi tika izvadīts attiecīgi 50 % līdz 60 % brīvās vai kopējās dabigatrāna koncentrācijas. Dialīzē izvadītais zāļu daudzums ir proporcionāls asins plūsmas ātrumam līdz pat asins plūsmas ātrumam 300 ml/min. Dabigatrāna antikoagulējošā darbība pavājinājās līdz ar koncentrācijas samazināšanos plazmā, un FK/FD attiecību šī procedūra neietekmēja.

Vidējais CrCL RE-LY pētījumā bija 68,4 ml/min. Gandrīz pusei (45,8 %) pacientu RE-LY pētījumā CrCL bija >50–<80 ml/min. Salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem (CrCL ≥80 ml/min) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–50 ml/min) dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms un pēc zāļu lietošanas attiecīgi bija vidēji 2,29 un 1,81 reizi augstāka.

Vidējais kreatinīna klīrenss (CrCL) RE-COVER pētījumā bija 100,4 ml/min, 21,7 % pacientu bija viegli nieru darbības traucējumi (CrCL no > 50 līdz < 80 ml/min) un 4,5 % pacientu bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL no 30 līdz 50 ml/min). Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem līdzsvara stāvoklī dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms devas lietošanas bija attiecīgi 1,8 un 3,6 reizes augstāka nekā pacientiem ar CrCL > 80 ml/min. Līdzīgas CrCL vērtības konstatēja RE-COVER II pētījumā.

Vidējais kreatinīna klīrenss (CrCL) RE-MEDY un RE-SONATE pētījumos bija attiecīgi 99,0 ml/min un 99,7 ml/min. 22,9 % un 22,5 % pacientu RE-MEDY un RE-SONATE pētījumos CrCL bija no > 50 līdz < 80 ml/min, un 4,1 % un 4,8 % pacientu CrCL bija no 30 līdz 50 ml/min.

Gados vecāki pacienti

Specifiskos I fāzes farmakokinētikas pētījumos ar gados vecākiem indivīdiem novērota AUC palielināšanās par 40 – 60 % un C_{max} palielināšanās par vairāk nekā 25 % salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem.

Vecuma ietekme uz dabigatrāna iedarbības līmeni apstiprināta RE-LY pētījumā, kurā pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, zemākā koncentrācija bija aptuveni par 31 % augstāka, bet pacientiem, kuru vecums bija <65 gadi, — aptuveni par 22 % zemāka nekā pacientiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

12 indivīdiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (*Child Pugh B*) netika konstatētas dabigatrāna kopējās iedarbības pārmaiņas salīdzinājumā ar 12 kontrolgrupas pārstāvjiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Pacientiem ar ķermeņa masu >100 kg dabigatrāna zemākā koncentrācija bija aptuveni par 20 % zemāka nekā pacientiem ar ķermeņa masu 50–100 kg robežās. Vairums (80,8 %) pacientu bija ≥50 kg un <100 kg kategorijā, un skaidras atšķirības netika konstatētas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pieejami ierobežoti klīniskie dati par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≤50 kg.

Dzimums

Sievietēm ar priekškambaru mirdzaritmiju zemākā koncentrācija un koncentrācija pēc devas lietošanas bija vidēji par 30 % augstāka. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības dabigatrāna farmakokinētikā un farmakodinamikā baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

Farmakokinētiska mijiedarbība

Izplūdes transportproteīna P-gp substrāts ir nevis dabigatrāns, bet tā pirmszāles dabigatrāna eteksilāts. Tādēļ pētīta vienlaicīga lietošana ar P-gp transportproteīna inhibitoriem (amiodaronu, verapamilu, klaritromicīnu, hinidīnu, dronedaronu, tikagreloru un ketokonazolu) un induktoriem (rifampicīnu) (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

In vitro mijiedarbības pētījumos nav konstatēta nekāda galveno citohroma P450 izoenzīmu inhibīcija vai indukcija. Tas ir apstiprināts *in vivo* pētījumos veseliem brīvprātīgajiem, kuriem nekonstatēja nekādu mijiedarbību starp šo terapiju un šādām aktīvām vielām: atorvastatīns (CYP3A4), digoksīns (P-gp transportvielas mijiedarbība) un diklofenaks (CYP2C9).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos novēroto iedarbību radīja dabigatrāna pārmērīga farmakodinamiskā iedarbība.

Ietekme uz mātišu auglību, lietojot zāles pa 70 mg/kg (piecas reizes pārsniedz iedarbību plazmā pacientiem), izpaudās ar implantācijas biežuma mazināšanos un biežāku augļa zaudēšanu pirms implantācijas. Žurkām un trušiēm devās, kas bija toksiskas mātītēm (5 - 10 reizes pārsniedza iedarbības apjomu plazmā pacientiem), tika novērota augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas mazināšanās, kā arī augļu atšķirību palielināšanās. Pre- un postnatālā pētījumā embriju mirstības palielināšanās tika novērota pēc devām, kas bija toksiskas mātītēm (deva atbilst iedarbības līmenim plazmā, kas ir 4 reizes lielāks par pacientiem novēroto).

Toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pelēm visā to dzīves garumā dabigatrānam netika konstatēta tumorigēna iedarbība, lietojot maksimālās devas līdz 200 mg/kg.

Dabigatrāns, dabigatrāna eteksilāta mesilāta aktīvā daļa, ir noturīgs apkārtējā vidē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas pildījums

- Vīnskābe

- Akācija
- Hipromeloze
- Dimetikons 350
- Talks
- Hidroksipropilceluloze

Kapsulas apvalks

- Karagināns
- Kālija hlorīds
- Titāna dioksīds
- Indigokarmīns (E132)
- Saulrieta dzeltenais (E110)
- Hipromeloze

Melnā apdrukā tinte

- Šellaka
- Melnais dzelzs oksīds (E172)
- Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blisteri un pudele: 3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteriepakoju

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pudele

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kastītē pa 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 cietajām kapsulām multiiepakojumā, kurā ir 3 iepakojumi pa 60 x 1 cietajai kapsulai (180 cietās kapsulas) vai 2 iepakojumi pa 50 x 1 cietajai kapsulai (100 cietās kapsulas) perforētā alumīnija blisteriepakojumā ar vienu devu kontūrligzdā. Turklāt, kastītē pa 6 blisterplāksnītēm (60 x 1) perforētā alumīnija baltā blisteriepakojumā ar vienu devu kontūrligzdā.

Polipropilēna pudele ar skrūvējamu vāciņu ar 60 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Izņemot Pradaxa kapsulas no blisteriepakoju, lūdzu, sekojiet šādiem norādījumiem:

- Tikai viens blisters jāatdala no blisterplāksnītes, noplēšot to pa perforācijas līniju.

- Jānoņem klājošo foliju un jāizņem kapsula.
- Cietās kapsulas nedrīkst spiest cauri blistera folijai.
- Blistera foliju drīkst noņemt tikai tad, kad nepieciešama cietā kapsula.

Izņemot cieto kapsulu no pudeles, lūdzu, ievērojiet šādus norādījumus:

- Vāciņš atveras, to piespiežot un pagriežot.
- Pēc kapsulas izņemšanas, pudelītei jāatliek vāciņš atpakaļ nekavējoties un tā stingri jāaizver.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 01. augusts 2011
 Pēdējās pārreģistrācijas datums: 17. janvāris 2013

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.