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).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulas ar baltu, necaurspīdīgu vāciņu un baltu, necaurspīdīgu 2. izmēra korpusu, kurā ir dzeltenīgas peletes. 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

Pradaxa ieteicamās devas un terapijas ilgums primāras venozās trombembolijas profilaksē ortopēdiskā ķirurģijā attēlotas 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā deva un terapijas ilgums primārās venozās trombembolijas profilaksē ortopēdiskā ķirurģijā

	Ārstēšanas uzsākšana operācijas dienā 1-4 stundas pēc operācijas pabeigšanas	**Uzturošā deva, sākot ar pirmo dienu pēc operācijas**	**Uzturošās devas lietošanas ilgums**
Pacienti pēc plānveida ceļa locītavas protezēšanas	viena 110 mg Pradaxa kapsula	220 mg Pradaxa vienu reizi dienā divu 110 mg kapsulu veidā	10 dienas
Pacienti pēc plānveida gūžas locītavas protezēšanas			28-35 dienas
<u>Ieteicama devas samazināšana</u>			
Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30-50 ml/min)	viena 75 mg Pradaxa kapsula	150 mg Pradaxa vienu reizi dienā divu 75 mg kapsulu veidā	10 dienas (pēc ceļa locītavas protezēšanas) vai 28-35 dienas (pēc gūžas locītavas protezēšanas)
Pacienti, kuri lieto verapamilu*, amiodaronu, hinidīnu			
75 gadus veci vai vecāki pacienti			

*Informāciju par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē vienlaicīgi ar verapamilu, skatīt apakšpunktā „Īpašas pacientu grupas".

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.

<u>Nieru funkcijas novērtējums pirms Pradaxa lietošanas un Pradaxa lietošanas laikā</u>

Visiem pacientiem un īpaši gados vecākiem pacientiem (> 75 gadi), jo šajā vecuma grupā var būt bieži sastopami nieru darbības traucējumi:

- 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).
- 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).

Nieru funkciju novērtēšanai (CrCL ml/min) jālieto *Cockcroft-Gault* metode.

<u>Izlaista deva</u>

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

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

<u>Pradaxa lietošanas pārtraukšana</u>

Ārstēšanu ar Pradaxa nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti jābrīdina, ka viņiem jāsazinās ar ārstējošo ārstu, ja parādās kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

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:
Jāpārtrauc parenterālā antikoagulanta lietošana un Pradaxa jāsāk lietot 0–2 stundas pirms aizvietojamas terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30-50 ml/min) ieteicama devas samazināšana (skatīt 1. tabulu iepriekš un 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

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

Deva ir jāsamazina, kā norādīts 1. tabulā (skatīt arī 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 verapamilu, jāapsver Pradaxa devas samazināšana līdz 75 mg dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, ieteicama devas samazināšana (skatīt 1. tabulu iepriekš un 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

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 rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

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.

Lietošanas veids

Pradaxa ir paredzēta iekšķīgai lietošanai.
Kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Pradaxa kapsula jānorij vesela, uzdzerot 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).
- 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 iespējamas paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspinālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
- Vienlaikus terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, kā piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparinuksu utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt), izņemot specifiskus gadījumus. Tie ir antikoagulantu terapijas pārejas gadījumi (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās vai kad NFH tiek lietots katetra ablācijas procedūras laikā ātriju fibrilācijas ārstēšanai.
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi.
- Vienlaikus terapija ar šādiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem: ketokonazolu, ciklosporīniem, itrakonazolu, dronedaronu un glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju sistēmiskai lietošanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hemorāģijas risks

Pradaxa jālieto piesardzīgi apstākļos ar palielinātu asiņošanas risku vai kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi kavējot trombocītu agregāciju. Pradaxa 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).

Trombocītu agregāciju kavējošu zāļu, piemēram, klopidogrela vai acetilsalicilskābes (ASS), vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atvilnis, palielina GI asiņošanas risku.

Riska faktori

2. tabulā sniegts kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku.

2. 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) • Spēcīgi P-gp inhibitori (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu) • Vienlaicīga vieglu vai vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana (piem., amiodarons, verapamils, hinidīns un tikagrelors, skatīt 4.5. apakšpunktu) Mazāk nozīmīgi: • Maza ķermeņa masa (<50 kg)
Farmakodinamiskā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu)	• ASS un citas trombocītu agregāciju kavējošas zāles, piem., klopidogrels • NPL • 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 atvilnis

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

Piesardzības pasākumi un taktika hemorāģijas riska mazināšanai

Informāciju par taktiku asiņošanas komplikāciju gadījumā skatīt arī 4.9. apakšpunktā.

Ieguvuma-riska novērtējums

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.

Rūpīga klīniskā uzraudzība

Visā terapijas laikā ieteicama rūpīga novērošana (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas pazīmes), jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt iepriekš 2. tabulu). Īpaša piesardzība jāievēro, ja Pradaxa lieto vienlaicīgi ar verapamilu, amiodaronu, hinidīnu vai klaritromicīnu (P-gp inhibitori), īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto NPL, ieteicama rūpīga novērošana attiecībā uz asiņošanas pazīmēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pradaxa lietošanas pārtraukšana

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

Ja rodas smaga asiņošana, terapija jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas iemesls, un var apsvērt Praxbind (idarucizumabs) – specifisku antikoagulējošo darbību neitralizējošu zāļu, lietošanu (skatīt 4.9. apakšpunktu „Taktika asiņošanas komplikāciju gadījumā").

Devas samazināšana

Devas samazināšana ieteicama kā norādīts 4.2. apakšpunktā.

Protona sūkņa inhibitoru lietošana

Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt protona sūkņa inhibitoru (PSI) lietošanu.

Laboratoriskie koagulācijas rādītāji

Lai gan Pradaxa lietošanas gadījumā parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās iedarbības uzraudzība, varētu būt lietderīgi noteikt dabigatrāna izraisīto antikoagulējošo iedarbību, lai noteiktu pārmērīgi lielu dabigatrāna iedarbību papildu riska faktoru klātbūtnē. Atšķaidītā trombīna laiks (dTT- *diluted thrombin time*), ekarīna asinsreces laiks (ECT- *ecarin clotting time*) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču rezultāti jāinterpretē uzmanīgi, jo iespējama variabilitāte starp testiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nevar paļauties uz starptautiskās normalizētās attiecības (INR- *International Normalised Ratio*) testa rezultātiem pacientiem, kuri lieto Pradaxa, un ziņots par pseidopozitīvi paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nav jāveic INR tests.

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

3. 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

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 normas augšējo robežu (*upper limit of normal,* ULN) saskaņā ar vietējiem standarta rādītājiem.

Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

Pacienti, kuri lieto Pradaxa un kuriem tiek veiktas ķirurģiskas operācijas vai invazīvas procedūras, ir pakļauti lielākam asiņošanas riskam. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt Pradaxa 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

Pradaxa 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

Pradaxa 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.

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

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

Nieru funkcija (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Pradaxa lietošana jāpārtrauc 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 Pradaxa deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdumam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.

Pēcoperācijas fāze

Pēc invazīvas vai ķirurģiskas procedūras Pradaxa 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 Pradaxa drošumu 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.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 ULN 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. Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi, ir kontrindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

Paredzams, ka P-gp induktoru vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (Direct acting Oral Anticoagulants, DOAC), ieskaitot dabigatrāna eteksilātu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I

antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar transportproteīniem

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka P-gp inhibitoru (skatīt 5. tabulu) 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). Lietojot kombinācijā ar atsevišķiem P-gp inhibitoriem, var būt nepieciešams samazināt devu (skatīt 4.2., 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

5. tabula. Mijiedarbība ar transportproteīniem

P-gp inhibitori	
Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)	
Ketokonazols	Ketokonazols palielina kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} attiecīgi par 2,38 un 2,35 reizēm pēc vienas 400 mg iekšķīgas devas, un attiecīgi par 2,53 un 2,49 reizēm pēc vairākām iekšķīgām 400 mg ketokonazola devām reizi dienā.
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, un pēc vienas 400 mg devas lietošanas aptuveni 2,1 un 1,9 reizes.
Itrakonazols, ciklosporīns	Pamatojoties uz rezultātiem *in vitro*, paredzama līdzīga iedarbība kā lietojot ketokonazolu.
Glekaprevīrs/ pibrentasvīrs	Ir pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāta vienlaikus lietošana ar P-gp inhibitoru glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētu devu kombināciju palielina dabigatrāna iedarbību un var palielināt asiņošanas risku.
Vienlaicīga lietošana nav ieteicama	
Takrolims	*In vitro* pētījumos takrolims uzrādīja līdzīgu P-gp inhibēšanas efektu kā itrakonazols un ciklosporīni. Dabigatrāna eteksilāts kopā ar takrolimu nav klīniski pētīts. Tomēr ierobežotie klīniskie dati par citu P-gp substrātu (everolimu) liek domāt, ka takrolima P-gp inhibēšanas spēja ir vājāka nekā tas ir novērots ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem.
Piesardzības pasākumi, kas jāievēro vienlaicīgas lietošanas gadījumā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu)	
Verapamils	Lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilāta 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). Vislielākā dabigatrāna iedarbības palielināšanās tika novērota pēc pirmās verapamila ātras darbības zāļu devas, lietojot to vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta (C_{max} paaugstinājās par 2,8 reizēm un AUC par 2,5 reizēm). Efekts

	pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu (C_{max} paaugstinājās par 1,9 reizēm un AUC par 1,7 reizēm) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā (C_{max} paaugstinājās par 1,6 reizēm un AUC par 1,5 reizēm). Gadījumos, kad verapamils tika lietots 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, netika novērota nozīmīga mijiedarbība (C_{max} paaugstinājās aptuveni 1,1 reizes un AUC aptuveni 1,2 reizes). To var izskaidrot ar dabigatrāna pilnīgu absorbciju 2 stundu laikā.
Amiodarons	Pradaxa lietojot vienlaikus ar vienu 600 mg iekšķīgi lietojama amiodarona devu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA uzsūkšanās apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi aptuveni 1,6 reizes un 1,5 reizes. Ņemot vērā amiodarona ilgo eliminācijas pusperiodu, mijiedarbība iespējama vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Hinidīns	Hinidīns tika lietots 200 mg devā ik pēc 2 stundām līdz 1 000 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 1,53 reizes un 1,56 reizes (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Klaritromicīns	Kad 500 mg klaritromicīnu divreiz dienā nozīmēja veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, AUC paaugstinājās aptuveni 1,19 reizes un C_{max} 1,15 reizes.
Tikagrelors	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. Pēc atkārtotu 90 mg tikagrelora devu divreiz dienā lietošanas dabigatrāna iedarbība pastiprinājās (C_{max} un AUC attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes). Vienlaicīga 180 mg tikagrelora piesātinošās devas un 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara koncentrācijā) nozīmēšana paaugstināja dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,49 reizes un 1,65 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Ja 180 mg tikagrelora piesātinošās deva tika lietota 2 stundas pēc 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara koncentrācijā), dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ paaugstinājās tikai attiecīgi 1,27 reizes un 1,23 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Šī pakāpeniskā lietošana ir ieteicamais lietošanas veids, uzsākot ārstēšanu ar tikagrelora piesātinošo 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.
Posakonazols	Posakonazols arī zināmā mērā inhibē P-gp, tomēr tas nav klīniski pētīts. Jāievēro piesardzība vienlaicīgi lietojot Pradaxa un posakonazolu.
<u>*P-gp induktori*</u>	
Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas	
Piemēram, rifampicīns, asinszāle (*Hypericum*	Paredzams, ka vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju.

perforatum), karbamazepīns vai fenitoīns	Kontroles induktora rifampicīna 600 mg iepriekšēja lietošana vienu reizi dienā 7 dienas samazināja dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5 % un 67 %. Inducējošā iedarbība samazinājās, atjaunojot dabigatrāna iedarbību tuvu references līmenim, 7 dienas pēc rifampicīna terapijas pārtraukšanas. Pēc nākamām 7 dienām netika novērota turpmāka biopieejamības palielināšanās.
<u>*Proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs*</u>	
Vienlaicīga lietošana nav ieteicama	
Piemēram, ritonavīrs un tā kombinācijas ar citiem proteāžu inhibitoriem	Tie ietekmē P-gp (kā inhibitori vai induktori). Tie nav pētīti, un tādēļ tos nav ieteicams izmantot ārstēšanai vienlaicīgi ar Pradaxa.
<u>*P-gp substrāti*</u>	
Digoksīns	Pētījumā, kas veikts 24 veseliem cilvēkiem, Pradaxa lietojot vienlaikus ar digoksīnu, netika novērotas digoksīna iedarbības un klīniski nozīmīgas dabigatrāna iedarbības pārmaiņas.

<u>Antikoagulanti un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles</u>

Nav pieredzes vai tā ir ierobežota par šādu līdzekļu, kas var palielināt asiņošanas risku, ja tie tiek lietoti vienlaikus ar Pradaxa, lietošanu: tādi antikoagulanti kā nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulāri heparīni (*low molecular weight heparins*-LMWH), un heparīna atvasinājumi (fondaparinukss, dezirudīns), trombolītiskie līdzekļi, 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).

NFH var ievadīt devā, kas nepieciešama centrālā venozā vai arteriālā katetra darbības nodrošināšanai, vai katetra ablācijas procedūras laikā ātriju fibrilācijas ārstēšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu).

6. tabula. Mijiedarbība ar antikoagulantiem un trombocītu agregāciju inhibējošām zālēm

NPL	Ir pierādīts, ka NPL, kas īslaicīgi lietoti pretsāpju efekta panākšanai, nav saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tiek lietoti kopā ar dabigatrāna eteksilātu. NPL ilgstošas lietošanas gadījumā asiņošanas risks saistībā gan ar dabigatrāna eteksilāta, gan varfarīna lietošanu pieauga aptuveni par 50 %.
Klopidogrels	Jauniem, veseliem vīriešu dzimuma brīvprātīgiem dabigatrāna eteksilāta un klopidogrela vienlaicīga lietošana nepagarināja kapilārās asiņošanas laiku salīdzinājumā ar klopidogrela monoterapiju. Turklāt dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ 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 $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ palielinājās aptuveni par 30-40 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ASS	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).
LMWH	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 pārnešanas efekts, un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Pārējie ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi enoksaparīna premedikācijas ietekmē būtiski nemainījās.

Cita mijiedarbība

7. tabula. Cita mijiedarbība

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI) un selektīvie serotonīna norepinefrīna atpakaļsaites inhibitori (SNAI)	
SSAI, SNAI	SSAI un SNAI palielināja asiņošanas risku visās pacientu grupās III fāzes klīniskā pētījumā, kurā salīdzināja dabigatrāna un varfarīna iedarbību insulta profilaksē ātriju fibrilācijas pacientiem (RE-LY).
Vielas, kas ietekmē kuņģa pH	
Pantoprazols	Pradaxa lietojot vienlaikus ar pantoprazolu, tika novērota dabigatrāna AUC 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.

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.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā Pradaxa terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Ir maz datu par Pradaxa 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 ar krūti laikā. 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 ieligzdošanās un palielināts spontāno abortu biežums pirm ieligzdošanās, 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

Aktīvi kontrolētos VTE profilakses pētījumos 6 684 pacienti tika ārstēti ar 150 mg vai 220 mg Pradaxa dienā.

Visbiežāk ziņotie notikumi ir asiņošana, kas rodas 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

8. tabulā blakusparādības iedalītas pēc orgānu sistēmu klases (OSK) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

8. tabula. Nevēlamās blakusparādības

OSK / ieteiktais termins.	Biežums
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
Angioedēma	Reti
Nātrene	Reti
Nieze	Reti
Izsitumi	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināmi
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
Disfāgija	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
Alopēcija	Nav zināmi
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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošanas blakusparādības

Farmakoloģiskā darbības mehānisma dēļ Pradaxa lietošana var būt saistīta ar palielinātu slēptas vai atklātas asiņošanas risku no jebkādiem audiem vai orgāniem. Pazīmes, simptomi un smagums (tai skaitā letāls iznākums) ir atšķirīgs, un tas ir atkarīgs no asiņošanas lokalizācijas, izteiktības un apjoma un/vai anēmijas. Klīniskajos pētījumos gļotādu asiņošanu (piem., kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālā trakta) biežāk novēroja ilgstošas Pradaxa ārstēšanas laikā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tāpēc papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai lietderīgi ir kontrolēt hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskos rādītājus, lai atklātu slēptu asiņošanu. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piem., pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošiem līdzekļiem vai spēcīgiem P-gp inhibitoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu „Hemorāģijas risks"). Hemorāģiskās komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama tūska, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks.

Pradaxa lietotājiem ziņots par tādām labi zināmām asiņošanas komplikācijām kā nodalījuma sindromu un akūtu nieru mazspēju hipoperfūzijas dēļ. Tāpēc, izvērtējot antikoagulantus lietojoša pacienta stāvokli, jāņem vērā asiņošanas iespējamība. Nekontrolētas asiņošanas gadījumā iespējams izmantot specifiskas dabigatrāna darbību neitralizējošas zāles – idarucizumabu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

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

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

	Pradaxa 150 mg N (%)	Pradaxa 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)

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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par ieteiktajām lielākas Pradaxa devas 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 dTT tests vai atkārtoti dTT 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. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jāsaglabā adekvāta diurēze. 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).

Taktika asiņošanas komplikāciju gadījumā

Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ar Pradaxa ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. 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 antiagregantu zāles, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, tiešie 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 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- *trombine time*), 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, 3. 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 drošums

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 atbilstošāku.
Abu pētījumu rezultati 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 drošumu 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	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 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	

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

Klīniskais pētījums	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 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	

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

Klīniskais pētījums	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 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)

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 atrodoties 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).

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).

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, Cmax 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.

C_{max} un AUC bija proporcionāls devai.

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 jāsaglabā HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanās laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

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

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.

Eliminācija

Dabigatrāna koncentrācija plazmā bieksponenciāli 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 13. tabulā.

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).

13. 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)

Turklāt, dabigatrāna iedarbība (pie minimālās un maksimālās koncentrācijas) tika vērtēta prospektīvā, atklātā, randomizētā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju (NVPM) un smagiem nieru darbības traucējumiem (definēti kā kreatinīna klīrenss [CrCl] 15-30 ml/min), kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu 75 mg divas reizes dienā.
Lietojot šo shēmu, ģeometriskā vidējā minimālā koncentrācija bija 155 ng/ml (gCV 76,9%), ko noteica tieši pirms nākamās devas lietošanas, un ģeometriskā vidējā maksimālā koncentrācija bija 202 ng/ml (gCV 70,6%), ko noteica divas stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

Dabigatrāna izvadīšana hemodialīzē tika pētīta 7 pacientiem ar terminālu nieru slimību (*ESRD- end- stage renal disease*) 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 vielas 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

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 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 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 saturs
Vīnskābe
Akācijas sveķi
Hipromeloze
Dimetikons 350
Talks
Hidroksipropilceluloze

Kapsulas apvalks
Karaginānss
Kālija hlorīds
Titāna dioksīds
Hipromeloze

Melnā apdrukas tinte
Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blisteris un pudele
3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteris

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

Kastīte pa 10 x 1, 30 x 1 vai 60 x 1 cietajai kapsulai perforētos alumīnija blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.
Kastīte pa 6 blisterplāksnītēm (60 x 1) perforētos, baltos alumīnija blisteros 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 blisteris 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.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 18. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 08. janvāris

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).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulas ar gaiši zilu, necaurspīdīgu vāciņu un gaiši zilu, necaurspīdīgu 1. izmēra korpusu, kurā ir dzeltenīgas peletes. 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 (≥ 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

Pradaxa ieteicamās devas un terapijas ilgums primāras venozās trombembolijas profilaksē ortopēdiskā ķirurģijā attēlotas 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās devas un terapijas ilgums primārās venozās trombembolijas profilaksē ortopēdiskā ķirurģijā

	Ārstēšanas uzsākšana operācijas dienā 1-4 stundas pēc operācijas pabeigšanas	**Uzturošā deva, sākot ar pirmo dienu pēc operācijas**	**Uzturošās devas lietošanas ilgums**
Pacienti pēc plānveida ceļa locītavas protezēšanas	viena 110 mg Pradaxa kapsula	220 mg Pradaxa vienu reizi dienā divu 110 mg kapsulu veidā	10 dienas
Pacienti pēc plānveida gūžas locītavas protezēšanas			28-35 dienas
<u>Ieteicama devas samazināšana</u>			
Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30-50 ml/min)	viena 75 mg Pradaxa kapsula	150 mg Pradaxa vienu reizi dienā divu 75 mg kapsulu veidā	10 dienas (pēc ceļa locītavas protezēšanas) vai 28-35 dienas (pēc gūžas locītavas protezēšanas)
Pacienti, kuri lieto verapamilu*, amiodaronu, hinidīnu			
75 gadus veci vai vecāki pacienti			

*Informāciju par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē vienlaicīgi ar verapamilu, skatīt apakšpunktā „Īpašas pacientu grupas".

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.

<u>*Nieru funkcijas novērtējums pirms Pradaxa lietošanas un Pradaxa lietošanas laikā*</u>

Visiem pacientiem un īpaši gados vecākiem pacientiem (> 75 gadi), jo šajā vecuma grupā var būt bieži sastopami nieru darbības traucējumi:

- 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).
- 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)

Nieru funkciju novērtēšanai (CrCL ml/min) jālieto *Cockcroft-Gault* metode.

<u>*Izlaista deva*</u>

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

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

<u>*Pradaxa lietošanas pārtraukšana*</u>

Ārstēšanu ar Pradaxa nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti jābrīdina, ka viņiem jāsazinās ar ārstējošo ārstu, ja parādās kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

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:
Jāpārtrauc parenterālā antikoagulanta lietošana un Pradaxa jāsāk lietot 0–2 stundas pirms aizvietojamas terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30-50 ml/min) ieteicama devas samazināšana (skatīt 1. tabulu iepriekš un 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

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

Deva ir jāsamazina, kā norādīts 1. tabulā (skatīt arī 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 verapamilu, jāapsver Pradaxa devas samazināšana līdz 75 mg dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, ieteicama devas samazināšana (skatīt 1. tabulu iepriekš un 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

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 rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

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.

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori (SPAF)
Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)

Pradaxa ieteicamās devas SPAF, DzVT un PE indikācijas gadījumā ir attēlotas 2. tabulā.

2. tabula. Ieteicamās devas SPAF, DzVT un PE indikācijas gadījumā

	Ieteicamās devas
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori (SPAF)	300 mg Pradaxa, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā
Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)	300 mg Pradaxa, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā pēc vismaz 5 dienu ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu
Ieteicama devas samazināšana	
80 gadus veci vai vecāki pacienti	220 mg Pradaxa dienas deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā
Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto verapamilu	
Apsverama devas samazināšana	
Pacienti 75-80 gadu vecumā	Jāizvēlas 300 mg vai 220 mg Pradaxa dienas deva, pamatojoties uz trombembolijas riska un asiņošanas riska izvērtējumu konkrētajam pacientam
Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30-50 ml/min)	
Pacienti ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo atvilni	
Citi pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku	

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 Pradaxa nepanesības gadījumā viņiem nekavējoties jāsazinās ar ārstējošo ārstu, lai veiktu pāreju uz citu pieņemamu ārstēšanu ar priekškambaru mirdzaritmiju saistīta insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei vai DzVT/PE.

Nieru funkcijas novērtējums pirms Pradaxa lietošanas un Pradaxa lietošanas laikā

Visiem pacientiem un īpaši gados vecākiem pacientiem (> 75 gadi), jo šajā vecuma grupā var būt bieži sastopami nieru darbības traucējumi:

- 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).
- 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.).

Nieru funkciju novērtēšanai (CrCL ml/min) jālieto *Cockcroft-Gault* metode.

Lietošanas ilgums

Pradaxa lietošanas ilgums SPAF, DzVT un PE indikācijas gadījumā ir attēlots 3. tabulā.

3. tabula. Lietošanas ilgums SPAF un DzVT/PE indikācijas gadījumā

Indikācija	**Lietošanas ilgums**
SPAF	Terapija jāturpina ilgstoši.
DzVT/PE	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.

Izlaista deva

Aizmirstu Pradaxa 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.

Pradaxa lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar Pradaxa nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti jābrīdina, ka viņiem jāsazinās ar ārstējošo ārstu, ja parādās kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

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

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz Pradaxa
Jāpārtrauc parenterālā antikoagulanta lietošana un jāsāk lietot Pradaxa 0-2 stundas pirms aizvietojamas 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, KVA uzsākšana jāpielāgo šādi:
- CrCL ≥ 50 ml/min, KVA jāsāk lietot 3 dienas pirms Pradaxa pārtraukšanas
- CrCL ≥ 30-< 50 ml/min, KVA jāsāk lietot 2 dienas pirms Pradaxa pārtraukšanas

Tā kā Pradaxa var ietekmēt starptautisko normalizēto attiecību (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. Pradaxa var lietot, tiklīdz INR ir <2,0.

Kardioversija (SPAF)

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot Pradaxa.

Katetra ablācijas procedūra ātriju fibrilācijas ārstēšanai (SPAF)

Dati par Pradaxa lietošanu 110 mg divas reizes dienā nav pieejami.

Perkutānā koronārā intervence (PKI) ar stentēšanu (SPAF)

Pacientus ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem tiek veikta PKI ar stentēšanu, drīkst ārstēt ar Pradaxa kombinācijā ar antiagregantiem pēc hemostāzes nodrošināšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Informāciju par devu pielāgošanu šai pacientu grupai skatīt 2. tabulā iepriekš.

Pacienti ar asiņošanas risku

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 ieskaitiem jālemj par devas pielāgošanu, pamatojoties uz iespējamā ieguvuma un riska izvērtējumu konkrētajam pacientiem (skatīt 2. tabulu iepriekš). 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 samazināta 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 atvilni var apsvērt devas samazināšanu, jo viņiem ir paaugstināts apjomīgas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risks (skatīt 2. tabulu iepriekš un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

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. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30 – 50 ml/min) rekomendējamā Pradaxa dienas deva arī ir 300 mg, lietojot pa 150 mg divreiz dienā. Tomēr pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku jāapsver devas samazināšana līdz 220 mg dienā, lietojot 110 mg divreiz dienā (skatīt apkšpunktu 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

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

Devas samazināšana ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto verapamilu (skatīt 2. tabulu iepriekš un 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šajos gadījumos Pradaxa un verapamils jālieto vienlaicīgi.

Ķermeņa masa

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

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

DzVT/PE indikācijas gadījumā 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.

Lietošanas veids

Pradaxa ir paredzēta iekšķīgai lietošanai.
Kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Pradaxa kapsula jānorij vesela, uzdzerot 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).
- 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 iespējamas paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspinālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.
- Vienlaikus terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, kā piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparinuksu utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt), izņemot specifiskus gadījumus. Tie ir antikoagulantu terapijas pārejas gadījumi (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās vai kad NFH tiek lietots katetra ablācijas procedūras laikā ātriju fibrilācijas ārstēšanai.
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi.
- Vienlaikus terapija ar šādiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem: ketokonazolu, ciklosporīnu, itrakonazolu, dronedaronu un glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju sistēmiskai lietošanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hemorāģijas risks

Pradaxa jālieto piesardzīgi apstākļos ar palielinātu asiņošanas risku vai kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi kavējot trombocītu agregāciju. Pradaxa 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).

Klīniskajos pētījumos Pradaxa lietošana bija saistīta ar lielāku apjomīgas gastrointestinālas (GI) asiņošanas biežumu. Palielinātu risku novēroja gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadi), lietojot ārstēšanas shēmu 150 mg divas reizes dienā. Citi riska faktori (skatīt arī 4. tabulu) ir vienlaicīga trombocītu agregāciju kavējošu zāļu, piemēram, klopidogrela vai acetilsalicilskābes (ASS), vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atvilnis.

Riska faktori

4. tabulā sniegts kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku.

4. 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) • Spēcīgi P-gp inhibitori (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu) • Vienlaicīga vieglu vai vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana (piem., amiodarons, verapamils, hinidīns un tikagrelors, skatīt 4.5. apakšpunktu) <u>Mazāk nozīmīgi:</u> • Maza ķermeņa masa (<50 kg)
Farmakodinamiskā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu)	• ASS un citas trombocītu agregāciju kavējošas zāles, piem., klopidogrels • NPL • 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 atvilnis

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

<u>*Piesardzības pasākumi un taktika hemorāģijas riska mazināšanai*</u>

Informāciju par taktiku asiņošanas komplikāciju gadījumā skatīt arī 4.9. apakšpunktā.

Ieguvuma-riska novērtējums

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.

Rūpīga klīniskā uzraudzība

Visā terapijas laikā ieteicama rūpīga novērošana (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas pazīmes), jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt iepriekš 4. tabulu). Īpaša piesardzība jāievēro, ja Pradaxa lieto vienlaicīgi ar verapamilu, amiodaronu, hinidīnu vai klaritromicīnu (P-gp inhibitori), īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto NPL, ieteicama rūpīga novērošana attiecībā uz asiņošanas pazīmēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pradaxa lietošanas pārtraukšana

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

Ja rodas smaga asiņošana, terapija jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas iemesls, un var apsvērt Praxbind (idarucizumabs) – specifisku antikoagulējošo darbību neitralizējošu zāļu, lietošanu (skatīt 4.9. apakšpunktu „Taktika asiņošanas komplikāciju gadījumā").

Devas samazināšana

Devas samazināšana ir ieteicama vai apsverama, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.

Protona sūkņa inhibitoru lietošana

Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt protona sūkņa inhibitoru (PSI) lietošanu.

Laboratoriskie koagulācijas rādītāji

Lai gan Pradaxa lietošanas gadījumā parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās iedarbības uzraudzība,varētu būt lietderīgi noteikt dabigatrāna izraisīto antikoagulējošo iedarbību, lai noteiktu pārmērīgi lielu dabigatrāna iedarbību papildu riska faktoru klātbūtnē. Atšķaidītā trombīna laiks (dTT), ekarīna asinsreces laiks (ECT) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču rezultāti jāinterpretē uzmanīgi, jo iespējama variabilitāte starp testiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nevar paļauties uz starptautiskās normalizētās attiecības (INR- *International Normalised Ratio*) testa rezultātiem pacientiem, kuri lieto Pradaxa, un ziņots par pseidopozitīvi paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nav jāveic INR tests.

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

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

Tests (minimālās vērtības)	Indikācija	
	Primāras venozās trombembolijas profilakse 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

Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai

Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai var tikt apsvērta, ja pacienta dTT, ECT vai aPTL nepārsniedz vietējās references augšējo normas robežu (*upper limit of normal*, ULN).

Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

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

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot Pradaxa. Dati par Pradaxa lietošanu 110 mg divas reizes dienā pacientiem, kuriem tiek veikta katetra ablācijas procedūra ātriju fibrilācijas ārstēšanai, nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Pradaxa 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

Pradaxa 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.

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

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

Nieru funkcija (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Pradaxa lietošana jāpārtrauc 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 Pradaxa deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdumam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.

Pēcoperācijas fāze

Pēc invazīvas vai ķirurģiskas procedūras ārstēšana ar Pradaxa ir jāuzsāk/jāturpina 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 Pradaxa efektivitāti un drošumu 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.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 ULN tika izslēgti no galvenajiem pētījumiem. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama. Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi, ir kontrindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

Paredzams, ka P-gp induktoru vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (Direct acting Oral Anticoagulants, DOAC), ieskaitot dabigatrāna eteksilātu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Miokarda infarkts (MI)

III fāzes RE-LY pētījumā (SPAF, skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais 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 klopidogrelu vai tikai klopidogrelu.

Trīs aktīvi kontrolētos III fāzes DzVT/PE 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 pētījmā, 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.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar transportproteīniem

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka P-gp inhibitoru (skatīt 7. tabulu) 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). Lietojot kombinācijā ar atsevišķiem P-gp inhibitoriem, var būt nepieciešams samazināt devu (skatīt 4.2., 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

7. tabula. Mijiedarbība ar transportproteīniem

<u>*P-gp inhibitori*</u>	
Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)	
Ketokonazols	Ketokonazols palielina kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} attiecīgi par 2,38 un 2,35 reizēm pēc vienas 400 mg iekšķīgas devas, un attiecīgi par 2,53 un 2,49 reizēm pēc vairākām iekšķīgām 400 mg ketokonazola devām reizi dienā.
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, un pēc vienas 400 mg devas lietošanas aptuveni 2,1 un 1,9 reizes.
Itrakonazols, ciklosporīns	Pamatojoties uz rezultātiem *in vitro*, paredzama līdzīga iedarbība kā lietojot ketokonazolu.
Glekaprevīrs/ pibrentasvīrs	Ir pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāta vienlaikus lietošana ar P-gp inhibitoru glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētu devu kombināciju palielina dabigatrāna iedarbību un var palielināt asiņošanas risku.
Vienlaicīga lietošana nav ieteicama	
Takrolims	*In vitro* pētījumos takrolims uzrādīja līdzīgu P-gp inhibēšanas efektu kā itrakonazols un ciklosporīni. Dabigatrāna eteksilāts kopā ar takrolimu nav klīniski pētīts. Tomēr ierobežotie klīniskie dati par citu P-gp substrātu (everolimu) liek domāt, ka takrolima P-gp inhibēšanas spēja ir vājāka nekā tas ir novērots ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem.
Piesardzības pasākumi, kas jāievēro vienlaicīgas lietošanas gadījumā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu)	
Verapamils	Lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilāta 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). Vislielākā dabigatrāna iedarbības palielināšanās tika novērota pēc pirmās verapamila ātras darbības zāļu devas, lietojot to vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta (C_{max} paaugstinājās par 2,8 reizēm un AUC par 2,5 reizēm). Efekts pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu (C_{max} paaugstinājās par 1,9 reizēm un AUC par 1,7 reizēm) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā (C_{max} paaugstinājās par 1,6 reizēm un AUC par 1,5 reizēm). Gadījumos, kad verapamils tika lietots 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, netika novērota nozīmīga mijiedarbība (C_{max} paaugstinājās aptuveni 1,1 reizes un AUC aptuveni 1,2 reizes). To var izskaidrot ar dabigatrāna pilnīgu absorbciju 2 stundu laikā.
Amiodarons	Pradaxa lietojot vienlaikus ar vienu 600 mg iekšķīgi lietojama amiodarona devu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA uzsūkšanās apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi aptuveni 1,6 reizes un 1,5 reizes. Ņemot vērā amiodarona ilgo eliminācijas pusperiodu, mijiedarbība

	iespējama vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Hinidīns	Hinidīns tika lietots 200 mg devā ik pēc 2 stundām līdz 1 000 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 1,53 reizes un 1,56 reizes (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Klaritromicīns	Kad 500 mg klaritromicīnu divreiz dienā nozīmēja veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, AUC paaugstinājās aptuveni 1,19 reizes un C_{max} 1,15 reizes.
Tikagrelors	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. Pēc atkārtotu 90 mg tikagrelora devu divreiz dienā lietošanas dabigatrāna iedarbība pastiprinājās (C_{max} un AUC attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes). Vienlaicīga 180 mg tikagrelora piesātinošās devas un 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara koncentrācijā) nozīmēšana paaugstināja dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,49 reizes un 1,65 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Ja 180 mg tikagrelora piesātinošā deva tika lietota 2 stundas pēc 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara koncentrācijā), dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ paaugstinājās tikai attiecīgi 1,27 reizes un 1,23 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Šī pakāpeniskā lietošana ir ieteicamais lietošanas veids, uzsākot ārstēšanu ar tikagrelora piesātinošo 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.
Posakonazols	Posakonazols arī zināmā mērā inhibē P-gp, tomēr tas nav klīniski pētīts. Jāievēro piesardzība vienlaicīgi lietojot Pradaxa un posakonazolu.
<u>*P-gp induktori*</u>	
Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas	
Piemēram, rifampicīns, asinszāle (*Hypericum perforatum*), karbamazepīns vai fenitoīns	Paredzams, ka vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju. Kontroles induktora rifampicīna 600 mg iepriekšēja lietošana vienu reizi dienā 7 dienas samazināja dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5 % un 67 %. Inducējošā iedarbība samazinājās, atjaunojot dabigatrāna iedarbību tuvu references līmenim, 7 dienas pēc rifampicīna terapijas pārtraukšanas. Pēc nākamām 7 dienām netika novērota turpmāka biopieejamības palielināšanās.
<u>*Proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs*</u>	
Vienlaicīga lietošana nav ieteicama	

Piemēram, ritonavīrs un tā kombinācijas ar citiem proteāžu inhibitoriem	Tie 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, kas veikts 24 veseliem cilvēkiem, Pradaxa lietojot vienlaikus ar digoksīnu, netika novērotas digoksīna iedarbības un klīniski nozīmīgas dabigatrāna iedarbības pārmaiņas.

Antikoagulanti un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles

Nav pieredzes vai tā ir ierobežota par šādu līdzekļu, kas var palielināt asiņošanas risku, ja tie tiek lietoti vienlaikus ar Pradaxa, lietošanu: tādi antikoagulanti kā nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulāri heparīni (*low molecular weight heparins*- LMWH), un heparīna atvasinājumi (fondaparinukss, dezirudīns), trombolītiski līdzekļi, 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).

Analizējot III fāzes RE-LY pētījumā iegūtos datus (skatīt 5.1. apakšpunktu), tika novērots, ka citu perorālu vai parenterālu antikoagulantu lietošana vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu var palielināt apjomīgas asiņošanas risku aptuveni 2,5 reizes, galvenokārt situācijās, kad zāles tiek nomainītas no viena antikoagulanta uz citu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turklāt vienlaicīga trombocītu salipšanas inhibitoru, ASS vai klopidogrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu dubulto nozīmīgo asiņošanas biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NFH var ievadīt devā, kas nepieciešama centrālā venozā vai arteriālā katetra darbības nodrošināšanai, vai katetra ablācijas procedūras laikā ātriju fibrilācijas ārstēšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu).

8. tabula. Mijiedarbība ar antikoagulantiem un trombocītu agregāciju inhibējošām zālēm

NPL	Ir pierādīts, ka NPL, kas īslaicīgi lietoti pretsāpju efekta panākšanai, nav saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tiek lietoti kopā ar dabigatrāna eteksilātu. NPL ilgstošas lietošanas gadījumā RE-LY pētījumā asiņošanas risks saistībā gan ar dabigatrāna eteksilāta, gan varfarīna lietošanu pieauga aptuveni par 50 %.
Klopidogrels	Jauniem, veseliem vīriešu dzimuma brīvprātīgiem dabigatrāna eteksilāta un klopidogrela vienlaicīga lietošana nepagarināja kapilārās asiņošanas laiku salīdzinājumā ar klopidogrela monoterapiju. Turklāt dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ 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 $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ palielinājās aptuveni par 30–40 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).
ASS	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).

LMWH	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 pārnešanas efekts, un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Pārējie ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi enoksaparīna premedikācijas ietekmē būtiski nemainījās.

Cita mijiedarbība

9. tabula. Cita mijiedarbība

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI) un selektīvie serotonīna norepinefrīna atpakaļsaites inhibitori (SNAI)	
SSAI, SNAI	SSAI un SNAI palielināja asiņošanas risku RE-LY pētījuma visās ārstēšanas grupās.
Vielas, kas ietekmē kuņģa pH	
Pantoprazols	Pradaxa lietojot vienlaikus ar pantoprazolu, tika novērota dabigatrāna AUC 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.

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.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā Pradaxa terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Ir maz datu par Pradaxa 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 ar krūti laikā.

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 ieligzdošanās un palielināts spontāno abortu biežums pirms ieligzdošanās, 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

Pradaxa drošums tika izvērtēts desmit III fāzes pētījumos, kuros piedalījās 23 393 pacienti, kas lietoja Pradaxa (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Pētīto pacientu skaits, maksimālā dienas deva III fāzes pētījumos

Indikācija	**Pacientu skaits, kas ārstēšanā saņēma Pradaxa**	**Maksimālā dienas deva**
Primārā venozās trombembolijas profilakse ortopēdiskā ķirurģijā	6 684	220 mg
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju	6 059 5 983	300 mg 220 mg
DzVT/PE ārstēšana (RE-COVER, RE-COVER II)	2 553	300 mg
DzVT/PE profilakse (RE-MEDY, RE-SONATE)	2 114	300 mg

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 sistēmiskas embolijas profilaksei (ilgstoša ārstēšana līdz 3 gadu garumā), 14 % pacientu, kuriem ārstēja DzVT/PE, un 15 % pacientu, kuri saņēma ārstēšanu DzVT/PE profilaksei.

Visbiežāk ziņotie notikumi ir asiņošana, kas rodas 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 sistēmiskas embolijas 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 izkliedēti starp vairākām orgānu sistēmu grupām (OSK), kopsavilkums par apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu ir sadalīts pēc indikācijām un norādīts tālāk 12–16. 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

11. tabulā iekļautas blakusparādības, kuras novērotas pētījumos un pēcreģistrācijas datos primāras VTE profilakses indikācijās pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, trombemboliska insulta profilakses un sistēmiskas embolijas pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju un DzVT/PE ārstēšanā un DzVT/PE profilaksē. Tās iedalītas pēc orgānu sistēmu klases (OSK) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

11. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Biežums		
OSK / ieteiktais termins.	Primāra VTE profilakse pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas	Insulta un sistēmiskas embolijas 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 zināmi
Trombocitopēnija	Reti	Retāk	Reti
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk	Reti	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi			
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk	Retāk	Retāk
Nieze	Reti	Retāk	Retāk
Izsitumi	Reti	Retāk	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti	Reti	Reti
Angioedēma	Reti	Reti	Reti
Nātrene	Reti	Reti	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināmi	Nav zināmi	Nav zināmi
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
Disfāgija	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 zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Hemorāģijas ādā	Retāk	Retāk	Bieži
Alopēcija	Nav zināmi	Nav zināmi	Nav zināmi
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Hemartroze	Retāk	Reti	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Ģenitouroloģiska asiņošana, ieskaitot hematūriju	Retāk	Bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Asiņošana injekcijas vietā	Reti	Reti	Reti
Katetrizācijas vietas asiņošana	Reti	Reti	Reti
Asiņaini 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	-	-

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošanas blakusparādības

Farmakoloģiskā darbības mehānisma dēļ Pradaxa lietošana var būt saistīta ar palielinātu slēptas vai atklātas asiņošanas risku no jebkādiem audiem vai orgāniem. Pazīmes, simptomi un smagums (tai skaitā letāls iznākums) ir atšķirīgs, un tas ir atkarīgs no asiņošanas lokalizācijas, izteiktības un apjoma un/vai anēmijas. Klīniskajos pētījumos gļotādu asiņošanu (piem., kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālā trakta) biežāk novēroja ilgstošas Pradaxa ārstēšanas laikā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tāpēc papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai lietderīgi ir kontrolēt hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskos rādītājus, lai atklātu slēptu asiņošanu. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piem., pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošiem līdzekļiem vai spēcīgiem P-gp inhibitoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu „Hemorāģijas risks"). Hemorāģiskās komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama tūska, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks.

Pradaxa lietotājiem ziņots par tādām labi zināmām asiņošanas komplikācijām kā nodalījuma sindromu un akūtu nieru mazspēju hipoperfūzijas dēļ. Tāpēc, izvērtējot antikoagulantus lietojoša pacienta stāvokli, jāņem vērā asiņošanas iespējamība. Nekontrolētas asiņošanas gadījumā iespējams izmantot specifiskas dabigatrāna darbību neitralizējošas zāles – idarucizumabu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Primāras venozās trombembolijas profilakse ortopēdiskā ķirurģijā

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

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

	Pradaxa 150 mg vienu reizi dienā N (%)	Pradaxa 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)

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

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

13. tabula. Asiņošanas gadījumu skaits pamatpētījumā, kurā tika pētīta trombemboliska insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju

	Pradaxa 110 mg divas reizes dienā	Pradaxa 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 %)

Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu Pradaxa 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 Pradaxa devām tika novērots arī statistiski nozīmīgi mazāks kopējais asiņošanas biežums. Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu Pradaxa 110 mg divas reizes dienā, bija būtiski mazāks apjomīgas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (riska koeficients 0,81 [p=0,0027]). Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu Pradaxa 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski lielāks apjomīgas GI asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (riska koeficients 1,48 [p=0,0005]. Šādu ietekmi novēroja galvenokārt pacientiem no ≥75 gadu vecuma.

Dabigatrāna radītais klīniskais ieguvums insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē un IKA riska mazināšanā salīdzinājumā ar varfarīnu saglabājas visās pacientu apakšgrupās, piemēram, dalot 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 Pradaxa terapijas uzsākšanas.

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

14. 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.

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

	150 mg Pradaxa 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 Pradaxa vai varfarīna lietošanas pēc parenterālās terapijas pārtraukšanas (tikai perorālās terapijas periodā). Tie ietver visus asiņošanas gadījumus, kas radās Pradaxa terapijas laikā. Ir ietverti visi asiņošanas gadījumi, kas radās varfarīna terapijas laikā, izņemot tos, kas radās varfarīna un parenterālās terapijas pārklāšanās periodā.

15. 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 Pradaxa, bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kuri saņēma varfarīnu.

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

	150 mg Pradaxa 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

16. 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 Pradaxa.

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

	150 mg Pradaxa divreiz dienā	Placebo	Riska attiecība, salīdzinot ar placebo (95 % ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	684	659	
Smagas asiņošanas gadījumi	2 (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

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 ar zālēm saistītas nevēlamās blakusparādības (gastroezofageālais atvilnis / 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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par ieteiktajām lielākas Pradaxa devas 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 dTT tests vai atkārtoti dTT 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. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jāsaglabā adekvāta diurēze. 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).

Taktika asiņošanas komplikāciju gadījumā

Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ar Pradaxa ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. 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 antiagregantu zāles, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, tiešie 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 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, 5. tabula), uzskata par saistītu ar palielinātu asiņošanas risku.

Primāras venozās trombembolijas profilakse 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 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.

Insulta un sistēmiskas embolijas 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 koncetrācija, 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 sistēmiskas embolijas 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 drošums

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 atbilstošāku.
Abu pētījumu rezultati 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 (17. tabula). Labāki rezultāti bija 220 mg devai, kura attiecībā uz nozīmīgu VTE uzrādīja nedaudz labākus rezultātus kā enoksaparīns (17. tabula).

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

3.fāzes klīniskajos pētījumos netika novērotas atšķirības attiecībā uz efektivitāti un drošumu 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 17. tabulā.

Dati par kopējo ar VTE un citiem cēloņiem saistīto mirstību ir norādīti 18. tabulā.

Aprēķinātie nozīmīgas asiņošanas vērtējamie rezultāti ir parādīti tālāk 19. tabulā.

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

Klīniskais pētījums	Pradaxa 220 mg vienu reizi dienā	Pradaxa 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	

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

Klīniskais pētījums	Pradaxa 220 mg vienu reizi dienā	Pradaxa 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	

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

Klīniskais pētījums	Pradaxa 220 mg vienu reizi dienā	Pradaxa 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 sistēmiskas embolijas 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 vairākcentru, daudznacionāls, 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 sistēmiskas embolijas risku. Primārais mērķis šajā pētījumā bija noteikt vismaz varfarīnam līdzvērtīgu dabigatrāna eteksilāta iedarbību, mazinot kombinētā iznākuma — insulta un sistēmiskas embolijas — 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 $CHADS_2$ 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 sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju 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.

20.-22. tabulā parādīti dati par svarīgākajiem rezultātiem vispārējā populācijā.

20. tabula. Analīze par pirmo insultu vai sistēmisku emboliju (primārais kritērijs) RE-LY pētījuma laikā

	Pradaxa 110 mg divas reizes dienā	Pradaxa 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Insults un/vai sistēmiska embolija			
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

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

	Pradaxa 110 mg divas reizes dienā	Pradaxa 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	
Sistēmiska embolija			
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

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

	Pradaxa 110 mg divas reizes dienā	Pradaxa 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

23.-25. tabulā attēloti rezultāti par primāro efektivitātes un drošuma iznākumu noteiktās apakšgrupās.

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

23. tabula. Insulta/sistēmiskās embolijas riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Pradaxa 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Pradaxa 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 drošuma 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 klopidogrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu, aptuveni dubulto apjomīgo asiņošanu biežumu.
Netika konstatēta būtiska ārstēšanas ietekmes mijiedarbība apakšgrupās pēc nieru funkcijas un $CHADS_2$ vērtības.

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

Iznākums	Pradaxa 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Pradaxa 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)
Klopidogrela 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 pērtījumā, 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.

Dati no neintervences pētījumiem

Neintervences pētījumā (GLORIA-AF) (otrajā fāzē) prospektīvi tika apkopoti dati par dabigatrāna eteksilāta lietošanas drošumu un efektivitāti pirmreizēji diagnosticētiem NVPM pacientiem nestacionāros apstākļos. Pētījumā tika iekļauti 4859 pacienti, kuri lietoja

dabigatrāna eteksilātu (55% ārstēja ar 150 mg divas reizes dienā, 43% ārstēja ar 110 mg divas reizes dienā, 2% ārstēja ar 75 mg divas reizes dienā). Pacientus novēroja 2 gadus. Vidējie $CHADS_2$ un HAS-BLED rādītāji bija attiecīgi 1,9 un 1,2. Vidējais terapijas novērošanas laiks bija 18,3 mēneši. Apjomīgu asiņošanu konstatēja 0,97 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Par dzīvību apdraudošu asiņošanu tika ziņots 0,46 gadījumos uz 100 pacientgadiem, intrakraniālu hemorāģiju 0,17 gadījumos uz 100 pacientgadiem un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu 0,60 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Insultu konstatēja 0,65 gadījumos uz 100 pacientgadiem.

Turklāt neintervences pētījumā [*Graham DJ et al., Circulation. 2015; 131: 157-164*] vairāk nekā 134 000 gados vecākiem pacientiem ar NVPM Amerikas Savienotajās Valstīs (sastādot vairāk nekā 37 500 pacientgadu pēc terapijas novērošanas laika) dabigatrāna eteksilāts (84% pacientu saņēma 150 mg divas reizes dienā, 16% pacientu saņēma 75 mg divas reizes dienā) tika saistīts ar samazinātu išēmiskā insulta risku (riska attiecība 0,80; 95% ticamības intervāls [TI] 0,67 - 0,96), intrakraniālu hemorāģiju (riska attiecība 0,34; TI 0,26 - 0,46) un mirstību (riska attiecība 0,86; TI 0,77 - 0,96) un paaugstinātu kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risku (riska attiecība 1,28; TI 1,14 - 1,44), salīdzinot ar varfarīnu. Apjomīgas asiņošanas atšķirības netika konstatētas (riska attiecība 0,97; TI 0,88 - 1,07).

Šie novērojumi nestacionāros apstākļos atbilst RE-LY pētījuma dabigatrāna eteksilāta drošuma un efektivitātes profilam šīs indikācijas gadījumā.

Pacienti, kuriem veikta perkutānā koronārā intervence (PKI) ar stentēšanu

2 725 pacienti ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI ar stentēšanu, piedalījās prospektīvā, randomizētā, atklātā, maskēta iznākuma (PROBE) pētījumā (III b fāze) (RE-DUAL PCI), kurā salīdzināja duālu terapiju, kas sastāvēja no dabigatrāna eteksilāta (110 mg vai 150 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar klopidogrelu vai tikagreloru (P2Y12 antagonists), ar trīskāršu terapiju, kas sastāvēja no varfarīna (INR koriģēts diapazonā 2,0 -3,0) kombinācijā ar klopidogrelu vai tikagreloru un aspirīnu. Pacientus nejaušināti iekļāva šādās grupās: dabigatrāna eteksilāta 110 mg divas reizes dienā duālās terapijas grupā, dabigatrāna eteksilāta 150 mg divas reizes dienā duālās terapijas grupā vai varfarīna trīskāršās terapijas grupā. Gados vecāki pacienti ārpus Amerikas Savienotajām Valstīm (≥80 gadus veci visās valstīs, ≥70 gadus veci Japānā) tika nejaušināti iekļauti dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā vai varfarīna trīskāršas terapijas grupā. Primārais iznākums bija salikts iznākums, kas ietvēra smagas asiņošanas atbilstoši *ISTH* definīcijai vai klīniski būtisku nelielu asiņošanu.

Primārā iznākuma sastopamība bija 15,4 % (151 pacients) dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 26,9 % (264 pacienti) varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,52; 95 % TI 0,42, 0,63; p<0,0001 līdzvērtībai un p<0,0001 pārākumam) un 20,2 % (154 pacienti) dabigatrāna eteksilāta 150 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 25,7 % (196 pacienti) atbilstošā varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,72; 95 % TI 0,58, 0,88; p<0,0001 līdzvērtībai un p=0,002 pārākumam). Aprakstošās analīzes ietvaros TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction* - trombolīze miokarda infarkta gadījumā) smagas asiņošanas gadījumi bija retāk sastopami abās dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupās salīdzinājumā ar varfarīna trīskāršās terapijas grupu: 14 notikumi (1,4%) dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 37 notikumiem (3,8 %) varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,37; 95 % TI 0,20, 0,68; p=0,002) un 16 notikumi (2,1 %) dabigatrāna eteksilāta 150 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 30 notikumiem (3,9 %) atbilstošā varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,51; 95 % TI 0,28, 0,93; p=0,03). Abās dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupās bija zemāks intrakraniālo asiņošanu sastopamības biežums nekā atbilstošā varfarīna trīskāršās terapijas grupā: 3 notikumi (0,3 %) dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 10 notikumiem (1,0 %)

varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,30; 95 % TI 0,08, 1,07; p=0,06) un 1 notikums (0,1 %) dabigatrāna eteksilāta 150 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 8 notikumiem (1,0%) atbilstošā varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,12; 95 % TI 0,02, 0,98; p=0,047). Saliktais efektivitātes iznākums, kuru veidoja nāve, trombemboliski notikumi (miokarda infarkts, insults vai sistēmiska embolija) vai neplānota revaskularizācija, abās dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupās kopā bija līdzvērtīgs varfarīna trīskāršās terapijas grupai (13,7 % salīdzinājumā ar attiecīgi 13,4 %; RA 1,04; 95 % TI: 0,84, 1,29; p=0,0047 līdzvērtībai). Efektivitātes iznākumu atsevišķām sastāvdaļām netika konstatēta statistiska atšķirība, salīdzinot jebkuru dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupu ar varfarīna trīskāršās terapijas grupu.

Šajā pētījumā tika pierādīts, ka duālā terapija ar dabigatrāna eteksilātu un P2Y12 antagonistu būtiski samazina asiņošanas risku salīdzinājumā ar varfarīna trīskāršo terapiju pacientiem ar ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI ar stentēšanu, uzrādot līdzvērtīgu salikto trombembolisko notikumu rādītāju.

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).

25. 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

	Pradaxa 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

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)

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

	Pradaxa 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 samazināšanos no 5,6% līdz 0,4% (relatīvā riska samazināšanās 92% balstoties uz riska attiecību) ārstēšanas periodā ($p<0,0001$). Visas sekundārās un primārā mērķa kritērija un visu sekundāro mērķa kritēriju jutīguma analīzes liecināja par dabigatrāna eteksilātan 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).

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

	Pradaxa 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

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 atrodoties 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).

Pediatriskā populācija

Eiropas zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pradaxa pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās apstiprinātajā indikācijā (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 (± 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 (± 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).

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, Cmax 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, GI 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.

C_{max} un AUC bija proporcionāls devai.

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 jāsaglabā HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanās laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

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

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.

Eliminācija

Dabigatrāna koncentrācija plazmā bieksponenciāli 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 28. tabulā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja
I fāzes pētījumos dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) pēc perorālas Pradaxa lietošanas brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL 30 un 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).

28. 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)

Turklāt, dabigatrāna iedarbība (pie minimālās un maksimālās koncentrācijas) tika vērtēta prospektīvā, atklātā, randomizētā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju (NVPM) un smagiem nieru darbības traucējumiem (definēti kā kreatinīna klīrenss [CrCl] 15-30 ml/min), kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu 75 mg divas reizes dienā.
Lietojot šo shēmu, ģeometriskā vidējā minimālā koncentrācija bija 155 ng/ml (gCV 76,9%), ko noteica tieši pirms nākamās devas lietošanas, un ģeometriskā vidējā maksimālā koncentrācija bija 202 ng/ml
(gCV 70,6%), ko noteica divas stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

Dabigatrāna izvadīšana hemodialīzē tika pētīta 7 pacientiem ar terminālu nieru slimību (*ESRD- end- stage renal disease*) 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 vielas 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 koncentrācijā 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 % lielākaun 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

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 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 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 saturs
Vīnskābe
Akācijas sveķi
Hipromeloze
Dimetikons 350
Talks
Hidroksipropilceluloze

Kapsulas apvalks
Karaginān
Kālija hlorīds
Titāna dioksīds
Indigokarmīns (E132)
Hipromeloze

Melnā apdrukas tinte
Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blisteris un pudele
3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteris

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

Kastīte pa 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 cietajai kapsulai perforētos alumīnija blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 3 iepakojumi pa 60 x 1 cietajai kapsulai (180 cietās kapsulas) perforētos alumīnija blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 50 x 1 cietajai kapsulai (100 cietās kapsulas) perforētos alumīnija blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.
Kastīte pa 6 blisterplāksnītēm (60 x 1) perforētos, baltos alumīnija blisteros 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 blisteris 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.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 18. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 08. janvāris

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).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulas ar gaiši zilu, necaurspīdīgu vāciņu un baltu, necaurspīdīgu 0. izmēra korpusu, kurā ir dzeltenīgas peletes. 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 (≥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

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori (SPAF)
Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)

Pradaxa ieteicamās devas SPAF, DzVT un PE indikācijas gadījumā ir attēlotas 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās devas SPAF, DzVT un PE indikācijas gadījumā

<table>
<tr><th></th><th>Ieteicamās devas</th></tr>
<tr><td>Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori (SPAF)</td><td>300 mg Pradaxa, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā</td></tr>
<tr><td>Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)</td><td>300 mg Pradaxa, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā pēc vismaz 5 dienu ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu</td></tr>
<tr><td><u>Ieteicama devas samazināšana</u></td><td></td></tr>
<tr><td>80 gadus veci vai vecāki pacienti</td><td rowspan="2">220 mg Pradaxa dienas deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā</td></tr>
<tr><td>Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto verapamilu</td></tr>
<tr><td><u>Apsverama devas samazināšana</u></td><td></td></tr>
<tr><td>Pacienti 75-80 gadu vecumā</td><td rowspan="4">Jāizvēlas 300 mg vai 220 mg Pradaxa dienas deva, pamatojoties uz trombembolijas riska un asiņošanas riska izvērtējumu konkrētajam pacientam</td></tr>
<tr><td>Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30-50 ml/min)</td></tr>
<tr><td>Pacienti ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo atvilni</td></tr>
<tr><td>Citi pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku</td></tr>
</table>

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 Pradaxa nepanesības gadījumā viņiem nekavējoties jāsazinās ar ārstējošo ārstu, lai veiktu pāreju uz citu pieņemamu ārstēšanu ar priekškambaru mirdzaritmiju saistīta insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei vai DzVT/PE.

<u>Nieru funkcijas novērtējums pirms Pradaxa lietošanas un Pradaxa lietošanas laikā</u>

Visiem pacientiem un īpaši gados vecākiem pacientiem (> 75 gadi), jo šajā vecuma grupā var būt bieži sastopami nieru darbības traucējumi:

- 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).
- 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.).

Nieru funkciju novērtēšanai (CrCL ml/min) jālieto *Cockcroft-Gault* metode.

Lietošanas ilgums

Pradaxa lietošanas ilgums SPAF, DzVT un PE indikācijas gadījumā ir attēlots 2. tabulā.

2. tabula. Lietošanas ilgums SPAF un DzVT/PE indikācijas gadījumā

Indikācija	**Lietošanas ilgums**
SPAF	Terapija jāturpina ilgstoši.
DzVT/PE	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.

Izlaista deva

Aizmirstu Pradaxa 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.

Pradaxa lietošanas pārtraukšana

Ārstēšanu ar Pradaxa nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti jābrīdina, ka viņiem jāsazinās ar ārstējošo ārstu, ja parādās kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, dispepsija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pāreja

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

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz Pradaxa
Jāpārtrauc parenterālā antikoagulanta lietošana un jāsāk lietot Pradaxa 0-2 stundas pirms aizvietojamas 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, KVA uzsākšana jāpielāgo šādi:
- CrCL ≥ 50 ml/min, KVA jāsāk lietot 3 dienas pirms Pradaxa pārtraukšanas
- CrCL ≥ 30-< 50 ml/min, KVA jāsāk lietot 2 dienas pirms Pradaxa pārtraukšanas

Tā kā Pradaxa var ietekmēt starptautisko normalizēto attiecību (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. Pradaxa var lietot, tiklīdz INR ir <2,0.

Kardioversija (SPAF)

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot Pradaxa.

Katetra ablācijas procedūra ātriju fibrilācijas ārstēšanai (SPAF)

Pacientiem, kuri lieto Pradaxa 150 mg divas reizes dienā, var veikt katetra ablācijas procedūru. Pradaxa lietošana nav jāpārtrauc (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perkutānā koronārā intervence (PKI) ar stentēšanu (SPAF)

Pacientus ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju,kuriem tiek veikta PKI ar stentēšanu, drīkst ārstēt ar Pradaxa kombinācijā ar antiagregantiem pēc hemostāzes nodrošināšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Informāciju par devu pielāgošanu šai pacientu grupai skatīt 1. tabulā iepriekš.

Pacienti ar asiņošanas risku

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 (skatīt 1. tabulu iepriekš). 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 samazināta 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 atvilni var apsvērt devas samazināšanu, jo viņiem ir paaugstināts apjomīgas asiņošanas kuņģa-zarnu traktā risks (skatīt 1. tabulu iepriekš un
4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

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 ie 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

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

Devas samazināšana ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem verapamilu (skatīt 1. tabulu iepriekš un 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šai gadījumā Pradaxa un šīs zāles jālieto vienlaicīgi.

Ķermeņa masa

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu), bet ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

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

DzVT/PE indikācijas gadījumā 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.

Lietošanas veids

Pradaxa ir paredzēta iekšķīgai lietošanai.
Kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Pradaxa kapsula jānorij vesela, uzdzerot 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).
- 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 iespējamas paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspinālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas.

- Vienlaikus terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, kā piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparinuksu utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt), izņemot specifiskus gadījumus. Tie ir antikoagulantu terapijas pārejas gadījumi (skatīt 4.2. apakšpunktu), kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās vai kad NFH tiek lietots katetra ablācijas procedūras laikā ātriju fibrilācijas ārstēšanai.
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi.
- Vienlaikus terapija ar šādiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem: ketokonazolu, ciklosporīniem, itrakonazolu, dronedaronu un glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju sistēmiskai lietošanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hemorāģijas risks

Pradaxa jālieto piesardzīgi apstākļos ar palielinātu asiņošanas risku vai kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi kavējot trombocītu agregāciju. Pradaxa 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).

Klīniskajos pētījumos Pradaxa lietošana bija saistīta ar lielāku apjomīgas gastrointestinālas (GI) asiņošanas biežumu. Palielinātu risku novēroja gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadi), lietojot ārstēšanas shēmu 150 mg divas reizes dienā. Citi riska faktori (skatīt arī 3. tabulu) ir vienlaicīga trombocītu agregāciju kavējošu zāļu, piemēram, klopidogrela vai acetilsalicilskābes (ASS), vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atvilnis.

Riska faktori

3. tabulā sniegts kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku.

3. 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) • Spēcīgi P-gp inhibitori (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu) • Vienlaicīga vieglu vai vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana (piem., amiodarons, verapamils, hinidīns un tikagrelors, skatīt 4.5. apakšpunktu) Mazāk nozīmīgi: • Maza ķermeņa masa (<50 kg)
Farmakodinamiskā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu)	• ASS un citas trombocītu agregāciju kavējošas zāles, piem., klopidogrels • NPL • 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 atvilnis

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

Piesardzības pasākumi un taktika hemorāģijas riska mazināšanai

Informāciju par taktiku asiņošanas komplikāciju gadījumā skatīt arī 4.9. apakšpunktā.

Ieguvuma-riska novērtējums

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.

Rūpīga klīniskā uzraudzība

Visā terapijas laikā ieteicama rūpīga novērošana (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas pazīmes), jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt iepriekš 3. tabulu). Īpaša piesardzība jāievēro, ja Pradaxa lieto vienlaicīgi ar verapamilu, amiodaronu, hinidīnu vai klaritromicīnu (P-gp inhibitori), īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto NPL, ieteicama rūpīga novērošana attiecībā uz asiņošanas pazīmēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pradaxa lietošanas pārtraukšana

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

Ja rodas smaga asiņošana, terapija jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas iemesls, un var apsvērt Praxbind (idarucizumabs) – specifisku antikoagulējošo darbību neitralizējošu zāļu, lietošanu (skatīt 4.9. apakšpunktu „Taktika asiņošanas komplikāciju gadījumā").

Devas samazināšana

Devas samazināšana ir ieteicama vai apsverama, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.

Protona sūkņa inhibitoru lietošana

Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt protona sūkņa inhibitoru (PSI) lietošanu.

Laboratoriskie koagulācijas rādītāji

Lai gan Pradaxa lietošanas gadījumā parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās iedarbības uzraudzība, varētu būt lietderīgi noteikt dabigatrāna izraisīto antikoagulējošo iedarbību, lai noteiktu pārmērīgi lielu dabigatrāna iedarbību papildu riska faktoru klātbūtnē. Atšķaidītā trombīna laiks (dTT- *diluted thrombin time*), ekarīna asinsreces laiks (ECT- *ecarin clotting time*) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču rezultāti jāinterpretē uzmanīgi, jo iespējama variabilitāte starp testiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nevar paļauties uz starptautiskās normalizētās attiecības (INR- *International Normalised Ratio*) testa rezultātiem pacientiem, kuri lieto Pradaxa, un ziņots par pseidopozitīvi paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nav jāveic INR tests.

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

4. 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

Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai

Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai var tikt apsvērta, ja pacienta dTT, ECT vai aPTL nepārsniedz vietējās references augšējo normas robežu (*upper limit of normal*, ULN).

Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

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

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot Pradaxa. Pacientiem, kuriem tiek veikta katetra ablācijas procedūra ātriju fibrilācijas ārstēšanai, Pradaxa lietošana (150 mg divas reizes dienā) nav jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Pradaxa 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

Pradaxa 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.

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

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

Nieru funkcija (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Pradaxa lietošana jāpārtrauc 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 Pradaxa deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdumam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.

Pēcoperācijas fāze

Pēc invazīvas vai ķirurģiskas procedūras ārstēšana ar Pradaxa ir jāuzsāk/jāturpina 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 Pradaxa efektivitāti un drošumu šādiem pacientiem ir ierobežoti, tādēļ viņi jāārstē, ievērojot piesardzību.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 ULN tika izslēgti no galvenajiem pētījumiem. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama. Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi, ir kontrindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

Paredzams, ka P-gp induktoru vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (Direct acting Oral Anticoagulants, DOAC), ieskaitot dabigatrāna eteksilātu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Miokarda infarkts (MI)

III fāzes RE-LY pētījumā (SPAF, skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais 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 klopidogrelu vai tikai klopidogrelu.

Trīs aktīvi kontrolētos III fāzes DzVT/PE 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 pētījmā, 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.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar transportproteīniem

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka P-gp inhibitoru (skatīt 6. tabulu) 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). Lietojot kombinācijā ar atsevišķiem P-gp inhibitoriem, var būt nepieciešams samazināt devu (skatīt 4.2., 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

6. tabula. Mijiedarbība ar transportproteīniem

P-gp inhibitori	
Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)	
Ketokonazols	Ketokonazols palielina kopējā dabigatrāna $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} attiecīgi par 2,38 un 2,35 reizēm pēc vienas 400 mg iekšķīgas devas, un attiecīgi par 2,53 un 2,49 reizēm pēc vairākām iekšķīgām 400 mg ketokonazola devām reizi dienā.
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, un pēc vienas 400 mg devas lietošanas aptuveni 2,1 un 1,9 reizes.
Itrakonazols, ciklosporīns	Pamatojoties uz rezultātiem *in vitro*, paredzama līdzīga iedarbība kā lietojot ketokonazolu.
Glekaprevīrs/ pibrentasvīrs	Ir pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāta vienlaikus lietošana ar P-gp inhibitoru glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētu devu kombināciju palielina dabigatrāna iedarbību un var palielināt asiņošanas risku.

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama	
Takrolims	*In vitro* pētījumos takrolims uzrādīja līdzīgu P-gp inhibēšanas efektu kā itrakonazols un ciklosporīni. Dabigatrāna eteksilāts kopā ar takrolimu nav klīniski pētīts. Tomēr ierobežotie klīniskie dati par citu P-gp substrātu (everolimu) liek domāt, ka takrolima P-gp inhibēšanas spēja ir vājāka nekā tas ir novērots ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem.
Piesardzības pasākumi, kas jāievēro vienlaicīgas lietošanas gadījumā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu)	
Verapamils	Lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilāta 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). Vislielākā dabigatrāna iedarbības palielināšanās tika novērota pēc pirmās verapamila ātras darbības zāļu devas, lietojot to vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta (C_{max} paaugstinājās par 2,8 reizēm un AUC par 2,5 reizēm). Efekts pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu (C_{max} paaugstinājās par 1,9 reizēm un AUC par 1,7 reizēm) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā (C_{max} paaugstinājās par 1,6 reizēm un AUC par 1,5 reizēm). Gadījumos, kad verapamils tika lietots 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, netika novērota nozīmīga mijiedarbība (C_{max} paaugstinājās aptuveni 1,1 reizes un AUC aptuveni 1,2 reizes). To var izskaidrot ar dabigatrāna pilnīgu absorbciju 2 stundu laikā.
Amiodarons	Pradaxa lietojot vienlaikus ar vienu 600 mg iekšķīgi lietojama amiodarona devu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA uzsūkšanās apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi aptuveni 1,6 reizes un 1,5 reizes. Ņemot vērā amiodarona ilgo eliminācijas pusperiodu, mijiedarbība iespējama vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Hinidīns	Hinidīns tika lietots 200 mg devā ik pēc 2 stundām līdz 1 000 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 1,53 reizes un 1,56 reizes (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Klaritromicīns	Kad 500 mg klaritromicīnu divreiz dienā nozīmēja veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, AUC paaugstinājās aptuveni 1,19 reizes un C_{max} 1,15 reizes.
Tikagrelors	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. Pēc atkārtotu 90 mg tikagrelora devu divreiz dienā lietošanas dabigatrāna iedarbība pastiprinājās (C_{max} un AUC attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes). Vienlaicīga 180 mg tikagrelora piesātinošās devas un 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara koncentrācijā) nozīmēšana paaugstināja dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ attiecīgi 1,49 reizes un 1,65 reizes, salīdzinot ar dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Ja 180 mg tikagrelora piesātinošā deva tika lietota 2 stundas pēc 110 mg dabigatrāna eteksilāta (līdzsvara koncentrācijā), dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ paaugstinājās tikai attiecīgi 1,27 reizes un 1,23 reizes, salīdzinot ar

	dabigatrāna eteksilāta monoterapiju. Šī pakāpeniskā lietošana ir ieteicamais lietošanas veids, uzsākot ārstēšanu ar tikagrelora piesātinošo 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.
Posakonazols	Posakonazols arī zināmā mērā inhibē P-gp, tomēr tas nav klīniski pētīts. Jāievēro piesardzība vienlaicīgi lietojot Pradaxa un posakonazolu.
<u>*P-gp induktori*</u>	
Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas	
Piemēram, rifampicīns, asinszāle (*Hypericum perforatum*), karbamazepīns vai fenitoīns	Paredzams, ka vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju. Kontroles induktora rifampicīna 600 mg iepriekšēja lietošana vienu reizi dienā 7 dienas samazināja dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5 % un 67 %. Inducējošā iedarbība samazinājās, atjaunojot dabigatrāna iedarbību tuvu references līmenim, 7 dienas pēc rifampicīna terapijas pārtraukšanas. Pēc nākamām 7 dienām netika novērota turpmāka biopieejamības palielināšanās.
<u>*Proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs*</u>	
Vienlaicīga lietošana nav ieteicama	
Piemēram, ritonavīrs un tā kombinācijas ar citiem proteāžu inhibitoriem	Tie ietekmē P-gp (kā inhibitori vai induktori). Tie nav pētīti, un tādēļ tos nav ieteicams izmantot ārstēšanai vienlaicīgi ar Pradaxa.
<u>*P-gp substrāti*</u>	
Digoksīns	Pētījumā, kas veikts 24 veseliem cilvēkiem, Pradaxa lietojot vienlaikus ar digoksīnu, netika novērotas digoksīna iedarbības un klīniski nozīmīgas dabigatrāna iedarbības pārmaiņas.

<u>Antikoagulanti un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles</u>

Nav pieredzes vai tā ir ierobežota par šādu līdzekļu, kas var palielināt asiņošanas risku, ja tie tiek lietoti vienlaikus ar Pradaxa, lietošanu: tādi antikoagulanti kā nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulāri heparīni (*low molecular weight heparins* - LMWH), un heparīna atvasinājumi (fondaparinukss, dezirudīns), trombolītiski līdzekļi, 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).

Analizējot III fāzes RE-LY pētījumā iegūtos datus (skatīt 5.1. apakšpunktu), tika novērots, ka citu perorālu vai parenterālu antikoagulantu lietošana vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu var palielināt apjomīgas asiņošanas risku aptuveni 2,5 reizes, galvenokārt situācijās,

kad zāles tiek nomainītas no viena antikoagulanta uz citu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turklāt vienlaicīga trombocītu salipšanas inhibitoru, ASS vai klopidogrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu dubulto nozīmīgo asiņošanas biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NFH var ievadīt devā, kas nepieciešama centrālā venozā vai arteriālā katetra darbības nodrošināšanai, vai katetra ablācijas procedūras laikā ātriju fibrilācijas ārstēšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu).

7. tabula. Mijiedarbība ar antikoagulantiem un trombocītu agregāciju inhibējošām zālēm

NPL	Ir pierādīts, ka NPL, kas īslaicīgi lietoti pretsāpju efekta panākšanai, nav saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tiek lietoti kopā ar dabigatrāna eteksilātu. NPL ilgstošas lietošanas gadījumā RE-LY pētījumā asiņošanas risks saistībā gan ar dabigatrāna eteksilāta, gan varfarīna lietošanu pieauga aptuveni par 50 %.
Klopidogrels	Jauniem, veseliem vīriešu dzimuma brīvprātīgiem dabigatrāna eteksilāta un klopidogrela vienlaicīga lietošana nepagarināja kapilārās asiņošanas laiku salīdzinājumā ar klopidogrela monoterapiju. Turklāt dabigatrāna $AUC_{\tau,ss}$ 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 $AUC_{\tau,ss}$ un $C_{max,ss}$ palielinājās aptuveni par 30–40 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).
ASS	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).
LMWH	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 pārnešanas efekts, un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Pārējie ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi enoksaparīna premedikācijas ietekmē būtiski nemainījās.

Cita mijiedarbība

8. tabula. Cita mijiedarbība

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI) un selektīvie serotonīna norepinefrīna atpakaļsaites inhibitori (SNAI)	
SSAI, SNAI	SSAI un SNAI palielināja asiņošanas risku RE-LY pētījuma visās ārstēšanas grupās.

Vielas, kas ietekmē kuņģa pH	
Pantoprazols	Pradaxa lietojot vienlaikus ar pantoprazolu, tika novērota dabigatrāna AUC 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.

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.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā Pradaxa terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Ir maz datu par Pradaxa 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 ar krūti laikā.
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 ieligzdošanās un palielināts spontāno abortu biežums pirms ieligzdošanās, 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

Pradaxa drošums tika izvērtēts pivotālā pētījumā, kurā pētīja insulta un sistēmiskas embolijas profilaksi pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju, divos aktīvi kontrolētos DzVT/PE ārstēšanas pētījumos un vienā aktīvi kontrolētā DzVT/PE profilakses pētījumā. Šajos četros III fāzes pētījumos Pradaxa lietoja 16 709 pacienti (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. Pētīto pacientu skaits, maksimālā dienas deva III fāzes pētījumos

Indikācija	**Pacientu skaits, kas ārstēšanā saņēma Pradaxa**	**Maksimālā dienas deva**
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju	6 059 5 983	300 mg 220 mg
DzVT/PE ārstēšana (RE-COVER, RE-COVER II)	2 553	300 mg
DzVT/PE profilakse (RE-MEDY, RE-SONATE)	2 114	300 mg

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

Visbiežāk ziņotie notikumi ir asiņošana, kas rodas aptuveni 16,6 % pacientu ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuriem ilgstoša ārstēšana tiek veikta insulta un sistēmiskas embolijas 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 izkliedēti starp vairākām orgānu sistēmu grupām (OSK), kopsavilkums par apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu ir sadalīts pēc indikācijām un norādīts tālāk 11.-14. 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

10. tabulā iekļautas blakusparādības, kuras novērotas pētījumos un pēcreģistrācijas datos trombemboliska insulta profilakses un sistēmiskas embolijas indikācijās pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju, un DzVT/PE ārstēšanā un DzVT/PE profilaksē. Tās iedalītas pēc orgānu sistēmu klases (OSK) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

10. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Biežums	
OSK ieteiktais termins.	Insulta un SEE sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju	DzVT/PE ārstēšana un DzVT/PE profilakse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Anēmija	Bieži	Retāk
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Retāk	Nav zināmi
Trombocitopēnija	Retāk	Reti
Pazemināts hematokrīta līmenis	Reti	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi		
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk	Retāk
Nieze	Retāk	Retāk
Izsitumi	Retāk	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti	Reti
Angioedēma	Reti	Reti
Nātrene	Reti	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināmi	Nav zināmi
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
Disfāgija	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 zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Hemorāģijas ādā	Retāk	Bieži
Alopēcija	Nav zināmi	Nav zināmi
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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošanas blakusparādības

Farmakoloģiskā darbības mehānisma dēļ Pradaxa lietošana var būt saistīta ar palielinātu slēptas vai atklātas asiņošanas risku no jebkādiem audiem vai orgāniem. Pazīmes, simptomi un smagums (tai skaitā letāls iznākums) ir atšķirīgs, un tas ir atkarīgs no asiņošanas lokalizācijas, izteiktības un apjoma un/vai anēmijas. Klīniskajos pētījumos gļotādu asiņošanu (piem., kuņģa-zarnu trakta, uroģenitālā trakta) biežāk novēroja ilgstošas Pradaxa ārstēšanas laikā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tāpēc papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai lietderīgi ir kontrolēt hemoglobīna/hematokrīta laboratoriskos rādītājus, lai atklātu slēptu asiņošanu. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piem., pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un/vai vienlaicīgu ārstēšanu ar hemostāzi ietekmējošiem līdzekļiem vai spēcīgiem P-gp inhibitoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu „Hemorāģijas risks"). Hemorāģiskās komplikācijas var izpausties kā vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojama tūska, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks.

Pradaxa lietotājiem ziņots par tādām labi zināmām asiņošanas komplikācijām kā nodalījuma sindromu un akūtu nieru mazspēju hipoperfūzijas dēļ. Tāpēc, izvērtējot antikoagulantus lietojoša pacienta stāvokli, jāņem vērā asiņošanas iespējamība. Nekontrolētas asiņošanas gadījumā iespējams izmantot specifiskas dabigatrāna darbību neitralizējošas zāles – idarucizumabu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

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

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

11. tabula. Asiņošanas gadījumu skaits pamatpētījumā, kurā tika pētīta trombemboliska insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju

	Pradaxa 110 mg divas reizes dienā	Pradaxa 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 %)

Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu Pradaxa 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 Pradaxa devām tika novērots arī statistiski nozīmīgi mazāks kopējais asiņošanas biežums. Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu Pradaxa 110 mg divas reizes dienā, bija būtiski mazāks apjomīgas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (riska koeficients 0,81 [p=0,0027]). Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu Pradaxa 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski lielāks apjomīgas GI asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (riska koeficients 1,48 [p=0,0005]. Šādu ietekmi novēroja galvenokārt pacientiem no ≥75 gadu vecuma.
Dabigatrāna radītais klīniskais ieguvums insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē un ISS riska mazināšanā salīdzinājumā ar varfarīnu saglabājas visās pacientu apakšgrupās, piemēram, dalot 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 Pradaxa terapijas uzsākšanas.

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

12. 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.

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

	150 mg Pradaxa 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 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 Pradaxa vai varfarīna lietošanas pēc parenterālās terapijas pārtraukšanas (tikai perorālās terapijas periodā). Tie ietver visus asiņošanas gadījumus, kas radās Pradaxa terapijas laikā. Ir ietverti visi asiņošanas gadījumi, kas radās varfarīna terapijas laikā, izņemot tos, kas radās varfarīna un parenterālās terapijas pārklāšanās periodā.

13. 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 Pradaxa bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kuri saņēma varfarīnu.

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

	150 mg Pradaxa 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

14. 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 Pradaxa.

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

	150 mg Pradaxa divreiz dienā	Placebo	Riska attiecība, salīdzinot ar placebo (95 % ticamības intervāls)
Ārstētie pacienti	684	659	
Smagas asiņošanas gadījumi	2 (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

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 atvilnis / 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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par ieteiktajām lielākas Pradaxa devas 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 dTT tests vai atkārtoti dTT 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. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jāsaglabā adekvāta diurēze. 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).

Taktika asiņošanas komplikāciju gadījumā

Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ar Pradaxa ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. 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 antiagregantu zāles, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, tiešie 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 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- *trombine time*), 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, 4. 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 koncetrācija, 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 sistēmiskas embolijas 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 drošums

Etniskā izcelsme

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

Insulta un sistēmiskas embolijas 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 vairākcentru, daudznacionāls, 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 sistēmiskas embolijas risku. Primārais mērķis šajā pētījumā bija noteikt vismaz varfarīnam līdzvērtīgu dabigatrāna eteksilāta iedarbību, mazinot kombinētā iznākuma — insulta un sistēmiskas embolijas — 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 $CHADS_2$ 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 sistēmiskas embolijas 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 (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.

15.-17. tabulā parādīti dati par svarīgākajiem rezultātiem vispārējā populācijā.

15. tabula. Analīze par pirmo insultu vai sistēmisku emboliju (primārais kritērijs) RE-LY pētījuma laikā

	Pradaxa 110 mg divas reizes dienā	Pradaxa 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Insults un/vai sistēmiska embolija			
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

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

	Pradaxa 110 mg divas reizes dienā	Pradaxa 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	
Sistēmiska embolija			
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

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

	Pradaxa 110 mg divas reizes dienā	Pradaxa 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

18.-19. tabulā attēloti rezultāti par primāro efektivitātes un drošuma iznākumu noteiktās apakšgrupās.

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

18. tabula. Insulta/sistēmiskas embolijas riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Pradaxa 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Pradaxa 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 drošuma 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 klopidogrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu dubulto apjomīgo asiņošanu biežumu.
Netika konstatēta būtiska ārstēšanas ietekmes mijiedarbība apakšgrupās pēc nieru funkcijas un $CHADS_2$ vērtības.

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

Iznākums	Pradaxa 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Pradaxa 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)
Klopidogrela 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 pērtījumā, 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.

Dati no neintervences pētījumiem

Neintervences pētījumā (GLORIA-AF) (otrajā fāzē) prospektīvi tika apkopoti dati par dabigatrāna eteksilāta lietošanas drošumu un efektivitāti pirmreizēji diagnosticētiem NVPM pacientiem nestacionāros apstākļos. Pētījumā tika iekļauti 4859 pacienti, kuri lietoja dabigatrāna eteksilātu (55% ārstēja ar 150 mg divas reizes dienā, 43% ārstēja ar 110 mg divas reizes dienā, 2% ārstēja ar 75 mg divas reizes dienā). Pacientus novēroja 2 gadus. Vidējie $CHADS_2$ un HAS-BLED rādītāji bija attiecīgi 1,9 un 1,2. Vidējais terapijas novērošanas laiks bija 18,3 mēneši. Apjomīgu asiņošanu konstatēja 0,97 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Par dzīvību apdraudošu asiņošanu tika ziņots 0,46 gadījumos uz 100 pacientgadiem, intrakraniālu hemorāģiju 0,17 gadījumos uz 100 pacientgadiem un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu 0,60 gadījumos uz 100 pacientgadiem. Insultu konstatēja 0,65 gadījumos uz 100 pacientgadiem.

Turklāt neintervences pētījumā [*Graham DJ et al., Circulation. 2015; 131: 157-164*] vairāk nekā 134 000 gados vecākiem pacientiem ar NVPM Amerikas Savienotajās Valstīs (sastādot vairāk nekā 37 500 pacientgadu pēc terapijas novērošanas laika) dabigatrāna eteksilāts (84%

pacientu saņēma 150 mg divas reizes dienā, 16% pacientu saņēma 75 mg divas reizes dienā) tika saistīts ar samazinātu išēmiskā insulta risku (riska attiecība 0,80; 95% ticamības intervāls [TI] 0,67 - 0,96), intrakraniālu hemorāģiju (riska attiecība 0,34; TI 0,26 - 0,46) un mirstību (riska attiecība 0,86; TI 0,77 - 0,96) un paaugstinātu kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risku (riska attiecība 1,28; TI 1,14 - 1,44), salīdzinot ar varfarīnu. Apjomīgas asiņošanas atšķirības netika konstatētas (riska attiecība 0,97; TI 0,88 - 1,07).

Šie novērojumi nestacionāros apstākļos atbilst RE-LY pētījuma dabigatrāna eteksilāta drošuma un efektivitātes profilam šīs indikācijas gadījumā.

Pacienti, kuriem tiek veikta katetra ablācijas procedūra ātriju fibrilācijas ārstēšanai

Prospektīvā, randomizētā, atklātā, daudzcentru izpētes pētījumā, ar maskētu, centralizēti aprēķinātu mērķa kritēriju izvērtēšanu (RE-CIRCUIT), piedalījās 704 pacienti, kuri saņēma pastāvīgu antikoagulantu terapiju. Pētījumā tika salīdzināta nepārtraukta dabigatrāna eteksilāta lietošana 150 mg divas reizes dienā ar nepārtrauktu varfarīna, kura deva koriģēta atbilstoši INR, lietošana pacientiem, kuriem veica katetra ablācijas procedūru paroksismālas vai pastāvīgas ātriju fibrilācijas ārstēšanai. No iekļautajiem 704 pacientiem ātriju fibrilācijas ārstēšana ar ablācijas procedūru tika veikta 317 pacientiem, kuri nepārtraukti lietoja dabigatrānu, un 318 pacientiem, kuri nepārtraukti lietoja varfarīnu. Visiem pacientiem pirms katetra ablācijas procedūras tika veikta transezofageālā ehokardiogrāfija (TEE). Primārais iznākums (aprēķinātā nozīmīgā asiņošana atbilstoši *ISTH* kritērijiem) radās 5 (1,6%) pacientiem dabigatrāna eteksilāta grupā un 22 (6,9%) pacientiem varfarīna grupā (riska atšķirība -5,3%; 95% TI -8,4, -2,2; p=0,0009). Ablācijas laikā un 8 nedēļu laika periodā pēc ablācijas procedūras dabigatrāna eteksilāta grupā nenovēroja nevienu insulta/sistēmiskas embolijas/TIL (apvienotais kritērijs) notikumu un varfarīna grupā novēroja vienu notikumu (TIL). Šajā izpētes pētījumā tika konstatēts, ka ablācijas procedūras ietvaros dabigatrāna eteksilāta lietošana ir saistīta ar būtisku apjomīgo asiņošanu biežuma samazināšanos, salīdzinot ar varfarīnu, kura deva koriģēta atbilstoši INR, lietošanu.

Pacienti, kuriem veikta perkutānā koronārā intervence (PKI) ar stentēšanu

2 725 pacienti ar nevalvulāru ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI ar stentēšanu, piedalījās prospektīvā, randomizētā, atklātā, maskēta iznākuma (PROBE) pētījumā (III b fāze) (RE-DUAL PCI), kurā salīdzināja duālu terapiju, kas sastāvēja no dabigatrāna eteksilāta (110 mg vai 150 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar klopidogrelu vai tikagreloru (P2Y12 antagonists), ar trīskāršu terapiju, kas sastāvēja no varfarīna (INR koriģēts diapazonā 2,0 -3,0) kombinācijā ar klopidogrelu vai tikagreloru un aspirīnu. Pacientus nejaušināti iekļāva šādās grupās: dabigatrāna eteksilāta 110 mg divas reizes dienā duālās terapijas grupā, dabigatrāna eteksilāta 150 mg divas reizes dienā duālās terapijas grupā vai varfarīna trīskāršās terapijas grupā. Gados vecāki pacienti ārpus Amerikas Savienotajām Valstīm (≥80 gadus veci visās valstīs, ≥70 gadus veci Japānā) tika nejaušināti iekļauti dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā vai varfarīna trīskāršas terapijas grupā. Primārais iznākums bija salikts iznākums, kas ietvēra smagas asiņošanas atbilstoši *ISTH* definīcijai vai klīniski būtisku nelielu asiņošanu.

Primārā iznākuma sastopamība bija 15,4 % (151 pacients) dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 26,9 % (264 pacienti) varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,52; 95 % TI 0,42, 0,63; p<0,0001 līdzvērtībai un p<0,0001 pārākumam) un 20,2 % (154 pacienti) dabigatrāna eteksilāta 150 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 25,7 % (196 pacienti) atbilstošā varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,72; 95 % TI 0,58, 0,88; p<0,0001 līdzvērtībai un p=0,002 pārākumam). Aprakstošās analīzes ietvaros TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction* - trombolīze miokarda infarkta gadījumā) smagas

asiņošanas gadījumi bija retāk sastopami abās dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupās salīdzinājumā ar varfarīna trīskāršās terapijas grupu: 14 notikumi (1,4%) dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 37 notikumiem (3,8 %) varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,37; 95 % TI 0,20, 0,68; p=0,002) un 16 notikumi (2,1 %) dabigatrāna eteksilāta 150 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 30 notikumiem (3,9 %) atbilstošā varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,51; 95 % TI 0,28, 0,93; p=0,03). Abās dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupās bija zemāks intrakraniālo asiņošanu sastopamības biežums nekā atbilstošā varfarīna trīskāršās terapijas grupā: 3 notikumi (0,3 %) dabigatrāna eteksilāta 110 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 10 notikumiem (1,0 %) varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,30; 95 % TI 0,08, 1,07; p=0,06) un 1 notikums (0,1 %) dabigatrāna eteksilāta 150 mg duālās terapijas grupā salīdzinājumā ar 8 notikumiem (1,0%) atbilstošā varfarīna trīskāršās terapijas grupā (RA 0,12; 95 % TI 0,02, 0,98; p=0,047). Saliktais efektivitātes iznākums, kuru veidoja nāve, trombemboliski notikumi (miokarda infarkts, insults vai sistēmiska embolija) vai neplānota revaskularizācija, abās dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupās kopā bija līdzvērtīgs varfarīna trīskāršās terapijas grupai (13,7 % salīdzinājumā ar attiecīgi 13,4 %; RA 1,04; 95 % TI: 0,84, 1,29; p=0,0047 līdzvērtībai). Efektivitātes iznākumu atsevišķām sastāvdaļām netika konstatēta statistiska atšķirība, salīdzinot jebkuru dabigatrāna eteksilāta duālās terapijas grupu ar varfarīna trīskāršās terapijas grupu.

Šajā pētījumā tika pierādīts, ka duālā terapija ar dabigatrāna eteksilātu un P2Y12 antagonistu būtiski samazina asiņošanas risku salīdzinājumā ar varfarīna trīskāršo terapiju pacientiem ar ātriju fibrilāciju, kuriem veikta PKI ar stentēšanu, uzrādot līdzvērtīgu salikto trombembolisko notikumu rādītāju.

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).

20. 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

	Pradaxa 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

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).

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

	Pradaxa 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 primārā mērķa kritērija un visu sekundāro mērķa kritēriju jutīguma analīzes liecināja par dabigatrāna eteksilātan 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).

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

	Pradaxa 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

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 atrodoties 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).

Pediatriskā populācija

Eiropas zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pradaxa pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās apstiprinātajā indikācijā (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 (± 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 (± 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).

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, Cmax 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.

C_{max} un AUC bija proporcionāls devai.

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 jāsaglabā HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanās laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

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

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.

Eliminācija

Dabigatrāna koncentrācija plazmā bieksponenciāli 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 23. tabulā.

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).

23. 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)

Turklāt, dabigatrāna iedarbība (pie minimālās un maksimālās koncentrācijas) tika vērtēta prospektīvā, atklātā, randomizētā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju (NVPM) un smagiem nieru darbības traucējumiem (definēti kā kreatinīna klīrenss [CrCl] 15-30 ml/min), kuri saņēma dabigatrāna eteksilātu 75 mg divas reizes dienā.
Lietojot šo shēmu, ģeometriskā vidējā minimālā koncentrācija bija 155 ng/ml (gCV 76,9%), ko noteica tieši pirms nākamās devas lietošanas, un ģeometriskā vidējā maksimālā koncentrācija bija 202 ng/ml (gCV 70,6%), ko noteica divas stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

Dabigatrāna izvadīšana hemodialīzē tika pētīta 7 pacientiem ar terminālu nieru slimību (*ESRD- end- stage renal disease*) 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 vielas 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 koncentrācijā 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

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 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 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 saturs
Vīnskābe
Akācijas sveķi
Hipromeloze
Dimetikons 350
Talks
Hidroksipropilceluloze

Kapsulas apvalks
Karaginān
Kālija hlorīds
Titāna dioksīds
Indigokarmīns (E132)
Hipromeloze

Melnā apdrukas tinte
Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blisteris un pudele
3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteris

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

Kastīte pa 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 cietajai kapsulai perforētos alumīnija blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 3 iepakojumi pa 60 x 1 cietajai kapsulai (180 cietās kapsulas) perforētos alumīnija blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.
Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 2 iepakojumi pa 50 x 1 cietajai kapsulai (100 cietās kapsulas) perforētos alumīnija blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.
Kastīte pa 6 blisterplāksnītēm (60 x 1) perforētos, baltos alumīnija blisteros 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 blisteris 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.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 18. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 08. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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