

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

katrā cietajā kapsulā ir 4 mikrogrami saulrieta dzeltenā (E110)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju un vienu vai vairākiem no šādiem riska faktoriem:

- iepriekš bijis insults, tranzitora išēmijas lēkme vai sistēmiska embolija (SEE)
- kreisā kambara izsviedes frakcija < 40 %
- simptomātiska sirds mazspēja, ≥ 2 . pakāpe pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas
- vecums ≥ 75 gadi
- vecums ≥ 65 gadi saistībā ar kādu no tālāk minētajiem stāvokļiem: cukura diabēts, koronāro artēriju slimība vai hipertensija

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

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

Terapija jāturpina ilgstoši.

Sekojošām divām grupām ieteicamā Pradaxa dienas deva ir 220 mg, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg divreiz dienā:

- 80 gadus veciem un vecākiem pacientiem
- Pacienti, kuri vienlaikus lieto verapamilu

Sekojošām grupām ieteicamā Pradaxa dienas deva 300 mg vai 220 mg jāizvēlas, balstoties uz individuālu trombembolijas riska un asiņošanas riska izvērtējumu:

- Pacienti 75-80 gadu vecumā
- Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem
- Gastrīta ezofagīta vai gastroezofageāla atvīļņa pacienti
- Citi pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku

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

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

Gados vecāki pacienti (SPAF)

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

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

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

Pacienti ar asiņošanas risku (SPAF)

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

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

Nieru funkcijas novērtējums (SPAF profilakse):

Visiem pacientiem:

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

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

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

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

- kreatinīns μmol/l:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{kārmeņa masa [kg]} (\times 0.85 \text{ sievietēm})}{\text{seruma kreatinīns [μmol/l]}}$$

- kreatinīns mg/dl:

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

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

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi (SPAF)

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

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

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

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

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

Karmaņa masa (SPAF)

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

Dzimums (SPAF)

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

Aknu darbības traucējumi (SPAF)

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

Pāreja (SPAF)

No Pradaxa terapijas uz parenterālu antikoagulantu

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

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz Pradaxa

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

No Pradaxa terapijas uz K vitamīna antagonistiem (KVA)

Pamatojoties uz CrCL, uzsākšana jāpielāgo sekojoši:

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

Tā kā Pradaxa var veicināt INR paaugstināšanos, INR nevajadzētu noteikt ātrāk kā vismaz 2 dienas pēc Pradaxa lietošanas pārtraukšanas.

No K vitamīna antagonistiem (KVA) uz Pradaxa

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

Kardioversija (SPAF)

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu.

Pediātriskā populācija (SPAF)

Pradaxa nav piemērota lietošanai pediātriskā populācijā šādā indikācijā: insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzarritmiju.

Izlaista deva (SPAF)

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

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Lietošanas veids (SPAF)

Pradaxa kapsula jānorij vesela, uzdzerot ūdeni, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

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

4.3 Kontrindikācijas

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 NAR tika izslēgti no kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kurā pētīja ar priekškambaru mirdzarritmiju saistīta insulta un SEE profilaksi. Nav

ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama.

Hemorāģijas risks

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

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

Pētījumā par insulta un SE profilaksi pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju, dabigatrāna eteksilāts bija saistīts ar lielāku apjomīgas gastrointestinālas (GI) asiņošanas biežumu, kas bija statistiski nozīmīgs dabigatrāna eteksilātam, lietotam 150 mg devā divas reizes dienā. Šādu palielinātu risku novēroja gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadi).

Acetilsalicilskābes (ASS), klopidoģrela vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atvilkis, palielina GI asiņošanas risku. Šādiem mirdzaritmijas pacientiem jāapsver 220 mg dabigatrāna deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā un jāseko 4.2 apakšpunktā norādītajām devu rekomendācijām. Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt PSI lietošanu.

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

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

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

Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums ≥ 75 gadi
Faktori, kuri paaugstina dabigatrāna koncentrāciju plazmā	Nozīmīgākie: <ul style="list-style-type: none">• Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL 30–50 ml/min)• Vienlaicīga P-gp inhibitoru lietošana (daži P-gp inhibitori ir kontrindicēti, skatīt 4.3 un 4.5 apakšpunktu) Mazāk nozīmīgi: <ul style="list-style-type: none">• Maza ķermeņa masa (<50 kg)
Farmakodinamiskā mijiedarbība	<ul style="list-style-type: none">• ASS• NPL• Klopidoģrels• SSAI vai SNAI• Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi
Slimības/procedūras, kuras saistītas ar īpašu asiņošanas risku	<ul style="list-style-type: none">• Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi• Trombocitopēnija vai funkcionālie trombocītu defekti• Nesen veikta biopsija, liela trauma• Bakteriāls endokardīts• Ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageāls atvilkis

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

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

2. tabulā parādīti koagulācijas testu minimālo vērtību robežraksturlielumi, kas varētu būt saistīti ar palielinātu asiņošanas risku (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Tests (minimālās vērtības)	
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>3
aPTL [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>2
INR	Nevajadzētu veikt

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

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

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

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

Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai

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

Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

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

Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

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

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

Pirmsoperācijas fāze

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

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

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

Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālpunkcija

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

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

Pacienti ar palielinātu asiņošanas risku pēcoperācijas fāzē

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). Pēc pilnīgas hemostāzes panākšanas atsāciet ārstēšanu.

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

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

Miokarda infarkts

III fāzes RE-LY pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais miokarda infarkta (MI) biežums bija 0,82, 0,81, un 0,64 % / gadā dabigatrāna eteksilātam 110 mg divas reizes dienā, dabigatrāna eteksilātam 150 mg divas reizes dienā un varfarīnam, proti, ar dabigatrāna eteksilātu saistītais relatīvais risks salīdzinājumā ar varfarīnu bija 29 % un 27 %. Neatkarīgi no ārstēšanas veida visaugstāko absolūto MI risku novēroja šādās apakšgrupās ar līdzīgu relatīvu risku: pacientiem ar iepriekš bijušu MI, pacientiem pēc ≥65 gadu vecuma ar diabētu vai koronāro artēriju slimību, pacientiem ar kreisā kambara izsviedes frakciju <40 % un pacientiem ar vidēji smagu nieru disfunkciju. Turklāt lielāku MI risku novēroja pacientiem, kuri vienlaikus lietoja ASS plus klopidoģrelu vai tikai klopidoģrelu.

Krāsvielas

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

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Antikoagulanti un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles

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

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

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

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

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

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

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

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

Mijiedarbības, kas saistītas ar dabigatrāna eteksilāta un dabigatrāna metabolisma īpašībām
Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un tie *in vitro* neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus. Tāpēc ar dabigatrānu nav paredzama šāda veida mijiedarbība.

Mijiedarbība ar transportproteīniem

P-gp inhibitori

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

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, dabigatrāna un spēcīgu P-gp inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Koagulācijas

tests palīdz noteikt pacientus ar palielinātu asiņošanas risku paaugstināta dabigatrāna iedarbības līmeņa dēļ (skatīt 4.2, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Sistēmiski ketokonazols, ciklosporīni, itrakonazols, takrolīms un dronedarons ir kontrindicēti (skatīt 4.3 apakšpunktu). Lietojot kopā ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

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

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

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

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

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

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

Efekts pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu (C_{max} paaugstinājās par aptuveni 90 % un AUC par aptuveni 70 %) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā (C_{max} paaugstinājās par aptuveni 60 % un AUC par aptuveni 50 %).

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

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

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

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

Nav pieejami ne klīniski, ne *in vitro* rezultāti posakonazolam, kas nav rekomendējams vienlaicīgai lietošanai ar Pradaxa.

P-gp induktori

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

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

Citas zāles, kas ietekmē P-gp

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

P-gp substrāti

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

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

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

Kuņģa pH

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

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

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.

Grūtniecība

Ir maz datu par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecēm.

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

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

Barošana ar krūti

Nav klīnisku datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem zīdīšanas periodā.

Ārstēšanas laikā ar Pradaxa zīdīšana ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja ietekmi uz mātišu auglību, kas izpaudās kā samazināta ielīgздоšanās un palielināts spontāno abortu biežums pirms ielīgздоšanās, lietojot devu 70 mg/kg (kas atbilst 5 reizes augstākai koncentrācijai plazmā nekā pacientiem). Nekāda cita ietekme uz mātišu auglību netika novērota. Tēviņu auglība netika ietekmēta. Lietojot mātiņai 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 mātiņām toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 4 reizes augstāka nekā pacientiem novērotā), novēroja palielinātu augļa mirstību.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

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

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

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir asiņošana, kas rodas kopumā aptuveni 16,5 % pacientu ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuriem ārstēšana tiek veikta insulta un SEE profilakses nolūkā.

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

	Insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju	
OSG/ Ieteiktais termins	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā
Ārstēto pacientu skaits	5983	6059
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		

Anēmija	Bieži	Bieži
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Retāk	Retāk
Trombocitopēnija	Retāk	Retāk
Pazemināts hematokrīts	Reti	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi		
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk	Retāk
Izsitumi	Retāk	Retāk
Nieze	Retāk	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti	Reti
Angioneirotiska tūska	Reti	Reti
Nātrene	Reti	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināmi	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi		
Intrakraniāla asiņošana	Retāk	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Hematoma	Retāk	Retāk
Asiņošana	Retāk	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Asiņošana no deguna	Bieži	Bieži
Hemoptīze	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Asiņošana kuņģa-zarnu traktā	Bieži	Bieži
Vēdersāpes	Bieži	Bieži
Caureja	Bieži	Bieži
Dispepsija	Bieži	Bieži
Slikta dūša	Bieži	Bieži
Asiņošana taisnajā zarnā	Retāk	Retāk
Hemoroīdu asiņošana	Retāk	Retāk
Čūla kuņģa-zarnu traktā	Retāk	Retāk
Gastroezofagīts	Retāk	Retāk
Gastroezofageālā atvīļņa slimība	Retāk	Retāk
Vemšana	Retāk	Retāk
Disfāģija	Retāk	Retāk
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		
Aknu darbības traucējumi/ aknu funkcionālo rādītāju novirzes	Bieži	Bieži
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Reti	Reti
Hiperbilirubinēmija	Reti	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ādas asiņošana	Retāk	Retāk
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Hemartroze	Reti	Reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Ģenitouroloģiska asiņošana	Bieži	Bieži
Hematūrija	Retāk	Retāk

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Asiņošana injekcijas vietā	Reti	Reti
Asiņošana katetra ievietošanas vietā	Reti	Reti
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
Traumatiska asiņošana	Retāk	Retāk
Asiņošana incīzijas vietā	Retāk	Retāk

Asiņošana

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

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Apjomīga asiņošana	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Intrakraniāla asiņošana	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
GI asiņošana	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Asiņošana ar letālu iznākumu	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Neliela asiņošana	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Jebkāda asiņošana	1754 (14,74 %)	1993 (16,56 %)	2166 (18,37 %)

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

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

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

Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā vai 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski zemāks dzīvībai bīstamas asiņošanas un intrakraniālas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu [$p < 0,05$]. Ar abu stiprumu dabigatrāna eteksilāta devām tika novērots arī statistiski nozīmīgi mazāks kopējais asiņošanas biežums. Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā, bija būtiski mazāks apjomīgas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (risika koeficients 0,80 [$p = 0,0026$]). Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski lielāks apjomīgas GI asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (risika koeficients 1,47 [$p = 0,0008$]). Šādu ietekmi novēroja galvenokārt pacientiem no ≥ 75 gadu vecuma.

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

GI asiņošana, kuru parasti novēro pirmajos 3–6 mēnešos pēc dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas.

Miokarda infarkts

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

4.9 Pārdozēšana

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

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

Pārmērīga antikoagulācija var būt par iemeslu Pradaxa terapijas pārtraukšanai. Dabigatrānam nav specifiska antidota. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jā saglabā adekvāta diurēze. Pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša uzturoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiskas hemostāze un asins tilpuma aizstāšana.

Var apsvērt aktivētā protrombīna kompleksa koncentrātu (piemēram, FEIBA) vai rekombinētā VIIa faktora, vai II, IX un X asinsreces faktoru koncentrātu lietošanu. Ir eksperimentāli pierādījumi, kas apliecina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulējošās darbības novēršanā, taču to lietderība klīniskos apstākļos vēl nav pierādīta. Koagulācijas testi var kļūt maldinoši pēc ieteikto neitralizējošo zāļu ievadīšanas. Interpretējot šo testu rezultātus, jābūt uzmanīgiem. Gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai lietoti ilgstošas darbības antiagreganti, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

Kalibrēta atšķaidītā TT (dTT) tests sniedz norādi par dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā.

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. Lieli aPTL raksturlielumi interpretējami uzmanīgi.

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, uzskata par saistītu ar palielinātu asiņošanas risku.

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

Pacienti ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju, kuriem tika veikta profilaktiska insulta un SEE terapija ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā,

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

Klīniskā efektivitāte un drošība

Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju 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 vairākcietru, daudz NACIONĀLS, nejaušināts paralēlo grupu pētījums, kurā maskētā veidā lietoja divas dabigatrāna eteksilāta devas (110 mg un 150 mg divas reizes dienā), salīdzinot ar nemaskētā veidā lietotu varfarīnu, pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju un vidēju vai augstu insulta un SEE risku. Primārais mērķis šajā pētījumā bija noteikt vismaz varfarīnam līdzvērtīgu dabigatrāna eteksilāta iedarbību, mazinot kombinētā iznākuma — insulta un SEE — kopējo biežumu. Tika analizēts arī statistiskais pārākums.

Pētījumā RE-LY dabigatrāna eteksilāta saņemšanai nejaušināja pavisam 18 113 pacientus, kuru vidējais vecums bija 71,5 gadi un kuru vidējā CHADS₂ vērtība bija 2,1. Pacientu populāciju veidoja

64 % vīriešu, 70 % baltās rases pārstāvju un 16 % aziātu. Pacienti, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu varfarīnu, vidējais procentuālais laiks līdz terapeitiska līmeņa sasniegšanai (TTR) (INR 2–3) bija 64,4 % (vidējā TTR vērtība 67 %).

RE-LY pētījumā tika pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāts, lietots devā 110 mg divas reizes dienā, insulta un SEE profilaksē pacientiem ar priekškambaru mirdzāritmiju 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 (riskā koeficients 1,29; $p=0,0929$ un riskā koeficients 1,27; $p=0,1240$, attiecīgi). Uzlabojoties INR kontroles iespējai, novērotais dabigatrāna eteksilāta ieguvums, salīdzinot ar varfarīnu, samazinās.

6.–8. tabulā parādīti dati par svarīgākajiem rezultātiem vispārējā populācijā.

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

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejausīnātie pacienti	6015	6076	6022
Insults un/vai SEE			
Biežums (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,90 (0,74; 1,10)	0,65 (0,52; 0,81)	
p vērtības pārākums	$p = 0,2943$	$p = 0,0001$	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

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

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejausīnātie pacienti	6015	6076	6022
Insults			
Biežums (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p vērtība	0,3828	0,0001	
SEE			
Biežums (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p vērtība	0,3099	0,1582	
Išēmisks insults			
Biežums (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,75 (0,58; 0,97)	
p vērtība	0,3139	0,0296	
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	<0,001	<0,001	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

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

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Mirstība jebkāda cēloņa dēļ			
Biežums (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p vērtība	0,1308	0,0517	
Vaskulārā mirstība			
Biežums (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p vērtība	0,2081	0,0430	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

9.-10. tabulā attēloti rezultāti par primāro efektivitātes un drošības iznākumu noteiktās apakšgrupās.

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

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

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
≥65 un <75	0,87 (0,62, 1,20)	0,68 (0,47, 0,96)
≥75	0,88 (0,66, 1,17)	0,67 (0,49, 0,90)
≥80	0,68 (0,44, 1,05)	0,65 (0,43, 1,00)
CrCL (ml/min)		
≥30 un <50	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
≥50 un <80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥80	0,83 (0,52, 1,32)	0,71 (0,44, 1,15)

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

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

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

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
≥65 un <75	0,70 (0,56, 0,89)	0,80 (0,64, 1,00)
≥75	1,01 (0,83, 1,23)	1,18 (0,98, 1,43)
≥80	1,12 (0,84, 1,49)	1,35 (1,03, 1,77)

CrCL (ml/min)		
≥30 un <50	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
≥50 un <80	0,76 (0,61, 0,93)	0,89 (0,73, 1,08)
≥80	0,59 (0,43, 0,82)	0,84 (0,62, 1,13)
ASS lietošana	0,85 (0,68, 1,05)	0,92 (0,75, 1,14)
Klopidogrela lietošana	0,88 (0,56, 1,37)	0,95 (0,62, 1,46)

Pediatriskā populācija

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

Etniskā izcelsme

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

Klīniskie pētījumi par trombembolijas profilaksi pacientiem ar mākslīgām sirds vārstulēm

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

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

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

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

Uzsūkšanās

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

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

Lietojot kapsulas perorāli bez hidroksipropilmetilcelulozes (HPMC) apvalka, biopieejamība var paaugstināties līdz 75 %, salīdzinot ar standarta kapsulu. Tādēļ vienmēr jāsaņem HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanās laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības. Tāpēc pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, tā jānorij vesela un tās saturu nedrīkst pārkaisīt vai iemaisīt ēdienā vai dzērienā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Sadalījums

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 šķidrums daudzumu un liecina par vidēju dabigatrāna izkliedi audos.

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

Biotransformācija

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

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

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja

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

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

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

Glomerulārās filtrācijas ātrums (CrCL) [ml/min]	g vid. (gCV%; diapazons) eliminācijas pusperiods [h]
≥80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
≥50–<80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥30–<50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

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

Vidējais CrCL RE-LY pētījumā bija 68,4 ml/min. Gandrīz pusei (45,8 %) pacientu RE-LY pētījumā CrCL bija >50–<80 ml/min. Salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem (CrCL ≥80 ml/min) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–50 ml/min)

dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms un pēc zāļu lietošanas attiecīgi bija vidēji 2,29 un 1,81 reizi augstāka.

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).

Kermeņa masa

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

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≤ 50 kg.

Dzimums

Sievietēm ar priekškambaru mirdzaritmiju zemākā koncentrācija un koncentrācija pēc devas lietošanas bija vidēji par 30 % augstāka. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Etniskā izcelsme

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

Farmakokinētiska mijiedarbība

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

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

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas pildījums

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

Kapsulas apvalks

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

Melnā apdrukas tinte

- Šellaka
- N-butilspirts
- Izopropilspirts
- Rūpnieciskais metilētais etilsiprīts
- Melnais dzelzs oksīds (E172)
- Attīrīts ūdens
- Propilēnglikols

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Blisteri un pudele: 3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteri iepakojums

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

Pudele

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastītē pa 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 cietajām kapsulām multiiekāojumā, kurā ir 3 iepakojumi pa 60 x 1 cietajai kapsulai (180 cietās kapsulas) vai 2 iepakojumi pa 50 x 1 cietajai kapsulai (100 cietās

kapsulas) perforētā alumīnija blisteriepakojumā ar vienu devu kontūrligzdā. Turklāt, kastītē pa 6 blisterplāksnītēm (60 x 1) perforētā alumīnija baltā blisteriepakojumā ar vienu devu kontūrligzdā. Blisteriepakojums sastāv no alumīnija folijas vāciņa daļā, kas ir pārklāta ar polivinilhlorīda polivinilacetāta kopolimēru akrilātu (PVHAK akrilāts) un ir saskarē ar produktu, un no polivinilhlorīda (PVH) alumīnija folijas pamatnes daļā, kas ir saskarē ar produktu.

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:

- Cietās kapsulas jāizņem no blisterplāksnītes, noņemot klājošo foliju.
- 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.

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. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 01. augusts 2011
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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