Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Dabigatraneteksilat STADA 110 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 126,83 mg dabigatraneteksilata (u obliku mesilata), što odgovara 110 mg dabigatraneteksilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kaspula.
Gotovo bijele do blijedo žuto obojene pelete koje ispunjanju tvrdu kapsulu plave boje veličine 1 (približno 19,4 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primarna prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena.

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (engl. *non valvular atrial fibrillation,* NVAF), s jednim ili više čimbenika rizika kao što je prethodni moždani udar ili tranzitorna ishemična ataka (TIA); dob ≥ 75 godina; zatajenje srca (NYHA – stupanj ≥ II); dijabetes melitus; hipertenzija.

Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba

Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti.

Za oblike doza prikladne za određenu dob, vidjeti dio 4.2.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dabigatraneteksilat STADA kapsule se mogu primijeniti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 godina ili više koji mogu progutati cijele kapsule.

Za djecu mlađu od 8 godina postoje drugi prikladni farmaceutski oblici.

Kod prelaska između formulacija, možda će biti potrebno promijeniti propisanu dozu. Dozu navedenu u odgovarajućoj tablici za doziranje formulacije potrebno je propisati na temelju tjelesne težine i dobi djeteta.
Primarna prevencija VTE-a u ortopedskoj kirurgiji

Preporučene doze dabigatraneteksilata i trajanje terapije kod primarne prevencije VTE-a u ortopedskoj kirurgiji prikazani su u tablici 1.

Tablica 1: Preporučene doze i trajanje terapije kod primarne prevencije VTE-a u ortopedskoj kirurgiji

<table>
<tr><th></th><th>Početak liječenja na dan kirurškog zahvata 1-4 sata nakon završetka kirurškog zahvata</th><th>Doza održavanja počevši od prvog dana nakon kirurškog zahvata</th><th>Trajanje primjene doze održavanja</th></tr>
<tr><td>Bolesnici nakon elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze koljena</td><td rowspan="2">jedna kapsula dabigatraneteksilata od 110 mg</td><td rowspan="2">220 mg dabigatraneteksilata jedanput dnevno u obliku 2 kapsule od 110 mg</td><td>10 dana</td></tr>
<tr><td>Bolesnici nakon elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka</td><td>28-35 dana</td></tr>
<tr><td colspan="4"><u>Preporučeno sniženje doze</u></td></tr>
<tr><td>Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina, CrCL 30-50 ml/min)</td><td rowspan="3">jedna kapsula dabigatraneteksilata od 75 mg</td><td rowspan="3">150 mg dabigatraneteksilata jedanput dnevno u obliku 2 kapsule od 75 mg</td><td rowspan="3">10 dana (kirurški zahvat ugradnje endoproteze koljena) ili 28-35 dana (kirurški zahvat ugradnje endoproteze kuka)</td></tr>
<tr><td>Bolesnici koji istodobno primaju verapamil*, amiodaron, kinidin</td></tr>
<tr><td>Bolesnic u dobi od 75 godina ili stariji</td></tr>
</table>

*Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega koji se istodobno liječe verapamilom vidjeti Posebne populacije

Ukoliko hemostaza nije osigurana, kod oba zahvata potrebno je odgoditi početak liječenja. Ukoliko se liječenje ne počinje provoditi na dan zahvata, tada ga je potrebno započeti s 2 kapsule jedanput dnevno.

<u>Procjena bubrežne funkcije prije i tijekom liječenja dabigatraneteksilatom</u>

U svih bolesnika, a osobito starijih osoba (> 75 godina), jer oštećenje bubrega može biti često u toj dobnoj skupini:
- Bubrežna funkcija se ocjenjuje tako da se izračuna klirens kreatinina (CrCL) prije početka liječenja dabigatraneteksilatom kako bi se isključili bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (tj. CrCL < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).
- Bubrežna funkcija se također treba procijeniti kada se sumnja na smanjenje bubrežne funkcije tijekom liječenja (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istodobne primjene određenih lijekova).

Metoda koja se koristi za procjenu bubrežne funkcije (CrCL po ml/min) je Cockcroft-Gaultova metoda.

<u>Propuštena doza</u>

Preporučuje se nastaviti s preostalim dnevnim dozama dabigatraneteksilata u isto vrijeme sljedećeg dana. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze.
<u>Prekid primjene dabigatraneteksilata</u>

Liječenje dabigatraneteksilatom ne smije se prekinuti bez liječničkog savjeta. Bolesnike je potrebno savjetovati da se obrate nadležnom liječniku ako razviju gastrointestinalne simptome, kao što je dispepsija (vidjeti dio 4.8).

Prijelaz na drugi lijek

Prijelaz s liječenja dabigatraneteskialtom na parenteralni antikoagulans:
Preporučuje se čekati 24 sata nakon posljednje doze, prije prelaska sa dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans (vidjeti dio 4.5).

Prijelaz s parenteralnih antikoagulansa na dabigatraneteksilat:
Potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulansa i započeti s a primjenom dabigatraneteksilata 0-2 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog liječenja (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (engl. *Unfractionated Heparin*, UFH)) (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Liječenje dabigatraeteksilatom bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CrCL < 30 ml/min) je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

U skupini bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCL 30-50 ml/min) preporučuje se sniženje doze (vidjeti tablicu 1 iznad i dijelove 4.4 i 5.1).

Istodobna primjena dabigatraneteksilata i blagih do umjerenih inhibitora P-glikoproteina (P-gp), tj. amiodarona, kinidina ili verapamila

Dozu je potrebno sniziti kako je prikazano u tablici 1 (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.5). U ovoj situaciji, dabigatraneteksilat i spomenuti lijekovi trebaju se uzimati u isto vrijeme.

Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega koji se istodobno liječe verapamilom potrebno je razmotriti snižavanje doze dabigatraneteksilata na 75 mg dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Starije osobe

U starijih osoba u dobi > 75 godina preporučuje se sniženje doze (vidjeti tablicu 1 iznad i dijelove 4.4 i 5.1).

Tjelesna težina

Kliničko iskustvo u bolesnika s tjelesnom težinom < 50 kg ili > 110 kg pri preporučenom načinu doziranja je vrlo ograničeno. Prema dostupnim kliničkim i kinetičkim podacima nema potrebe za prilagođavanjem doze (vidjeti dio 5.2), ali se preporučuje poman klinički nadzor (vidjeti dio 4.4).

Spol

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene dabigatraneteksilata u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju primarne prevencije VTE-a u bolesnika koji su bili podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena.

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora (prevencija MU i SE kod AF)
Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba (DVT/PE)

Preporučene doze lijeka Dabigatraneteksilat STADA u indikacijama prevencije MU i SE kod AF i indikacijama DVT-a i PE-a prikazane su u tablici 2.

Tablica 2: Preporučene doze za prevenciju MU i SE kod AF i preporučene doze za DVT i PE

	Preporučena doza
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora (prevencija MU i SE kod AF)	300 mg dabigatraneteksilata uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno
Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba (DVT/PE)	300 mg dabigatraneteksilata uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom u trajanju od najmanje 5 dana
Preporučeno sniženje doze	
Bolesnici u dobi ≥ 80 godina	dnevna doza dabigatraneteksilata od 220 mg uzeta u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno
Bolesnici koji istodobno primaju verapamil	
Razmotriti sniženje doze	
Bolesnici između 75-80 godina	dnevna doza dabigatraneteksilata od 300 mg ili 220 mg odabire se na osnovi individualne ocjene rizika od tromboembolije i krvarenja
Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCL 30-50 ml/min)	
Bolesnici s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom	
Drugi bolesnici pod povećanim rizikom od krvarenja	

Kod DVT/PE, preporučena primjena dabigatraneteksilata 220 mg uzeta u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno zasniva se na farmakokinetičkim i farmakodinamičkim analizama te nije ispitivana u ovom kliničkom okruženju. Vidjeti nastavak teksta i dijelove 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

U slučaju nepodnošljivosti dabigatraneteksilata, bolesnike je potrebno uputiti da se trenutno jave svom nadležnom liječniku radi prijelaza na drugu prihvatljivu terapiju za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije povezanih s fibrilacijom atrija ili za DVT/PE.

Procjena bubrežne funkcije prije i tijekom liječenja dabigatraneteksilatom

U svih bolesnika, a osobito starijih osoba (> 75 godina), jer oštećenje bubrega može biti često u toj dobnoj skupini:

- Bubrežna funkcija se ocjenjuje tako da se izračuna klirens kreatinina (CrCL) prije početka liječenja dabigatraneteksilatom kako bi se isključili bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (tj. CrCL < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

- Bubrežna funkcija se također treba procijeniti kada se sumnja na smanjenje bubrežne funkcije tijekom liječenja (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istodobne primjene određenih lijekova).

Dodatni zahtjevi u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega i u bolesnika u dobi iznad 75 godina:

- Bubrežna funkcija se ocjenjuje tijekom liječenja dabigatraneteksilatom najmanje jedanput godišnje ili češće prema potrebi u određenim kliničkim situacijama kada se sumnja na mogućnost smanjenja ili pogoršanja bubrežne funkcije (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istodobne primjene određenih lijekova).

Metoda koja se koristi za procjenu bubrežne funkcije (CrCL po ml/min) je Cockcroft-Gaultova metoda.

Trajanje primjene

Trajanje primjene dabigatraneteksilata u indikacijama prevencije MU i SE kod AF i indikaciji DVT-a i PE-a prikazano je u tablici 3.

Tablica 3: Trajanje primjene kod prevencije MU i SE kod AF i kod DVT/PE-a

Indikacija	**Trajanje primjene**
Prevencija MU i SE kod AF	Terapija treba biti dugotrajna.
DVT/PE	Trajanje terapije mora se prilagoditi individualnim potrebama nakon pažljive ocjene koristi liječenja u odnosu na rizike od krvarenja (vidjeti dio 4.4). Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) mora se odrediti prema prolaznim čimbenicima rizika (npr. nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija), a dulja trajanja moraju se odrediti prema trajnim čimbenicima rizika ili idiopatskom DVT-u ili PE-u.

Propuštena doza

Zaboravljena doza dabigatraneteksilata može se još uvijek uzeti do 6 sati prije sljedeće planirane doze prema rasporedu doziranja. Nakon 6 sati prije planirane sljedeće doze, propuštena doza se preskače.

Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze.

Prekid primjene dabigatraneteksilata

Liječenje dabigatraneteksilatom ne smije se prekinuti bez liječničkog savjeta. Bolesnike je potrebno savjetovati da se obrate nadležnom liječniku ako razviju gastrointestinalne simptome, kao što je dispepsija (vidjeti dio 4.8).

Prijelaz na drugi lijek

Prijelaz s liječenja dabigatraneteksilatom na parenteralni antikoagulans: Preporučuje se čekati 12 sati nakon posljednje doze, prije prelaska s dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans (vidjeti dio 4.5).

Prijelaz s parenteralnih antikoagulansa na dabigatraneteksilat:
Potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulansa i započeti s dabigatraneteksilatom 0-2 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog liječenja (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (engl. *Unfractionated Heparin*, UFH)) (vidjeti dio 4.5).

Prijelaz s liječenja dabigatraneteksilatom na antagoniste vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA): Početno vrijeme doziranja VKA potrebno je prilagoditi na osnovi CrCL-a kako slijedi:

- CrCL ≥ 50 ml/min, primjenu VKA potrebno je započeti 3 dana prije prekida primjene dabigatraneteksilata
- CrCL ≥ 30-< 50 ml/min, primjenu VKA potrebno je započeti 2 dana prije prekida primjene dabigatraneteksilata

Budući da dabigatraneteksilat može utjecati na vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio,* INR), INR će bolje odražavati učinak VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primjene dabigatraneteksilata. Do tada, potreban je oprez u interpretaciji INR vrijednosti.

Prijelaz s VKA na dabigatraneteksilat:
Primjena VKA-e se prekida. Dabigatraneteksilat se može davati čim je INR < 2,0.

Kardioverzija (prevencija MU i SE kod AF)

U slučaju kardioverzije, bolesnici mogu nastaviti liječenje dabigatraneteksilatom.

Kateterska ablacija radi fibrilacije atrija (prevencija MU i SE kod AF)
Nema dostupnih podataka za liječenje dabigatraneteksilatom 110 mg dvaput dnevno

Perkutana koronarna intervencija (PCI) s ugradnjom stenta (prevencija MU i SE kod AF)
Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji su podvrgnuti zahvatu PCI s ugradnjom stenta mogu se liječiti dabigatraneteksilatom u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima nakon što se postigne hemostaza (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe

Za prilagodbe doze u ovoj populaciji vidjeti tablicu 2 iznad.

Bolesnici s rizikom od krvarenja
Bolesnike s povećanim rizikom od krvarenja (vidjeti dijelove 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) potrebno je pažljivo klinički pratiti (radi znakova krvarenja ili anemije). O prilagođavanju doze odlučuje liječnik na osnovu ocjene potencijalne koristi i rizika za pojedinog bolesnika (vidjeti tablicu 2 iznad). Test koagulacije (vidjeti dio 4.4) može pomoći u prepoznavanju bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja uzrokovanim prekomjernim izlaganjem dabigatranu. Kada se prekomjerna izloženost dabigatranu prepozna u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se snižena doza od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno. Kada se pojavi klinički relevantno krvarenje, potrebno je prekinuti liječenje.

Za bolesnike s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom, može se razmotriti sniženje doze zbog povećanog rizika od velikog gastrointestinalnog (GI) krvarenja (vidjeti tablicu 2 iznad i dio 4.4).

Oštećenje bubrega
Liječenje bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CrCL < 30 ml/min) dabigatraneteksilatom je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (CrCL 50-≤ 80 ml/min). Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCL 30-50 ml/min) preporučena doza dabigatraneteksilata je također 300 mg u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno. Međutim, za bolesnike s visokim rizikom od krvarenja, potrebno je razmotriti sniženje doze dabigatraneteksilata na 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Preporučuje se poman klinički nadzor nad bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije.

Istodobna primjena dabigatraneteksilata i blagih do umjerenih inhibitora P-glikoproteina (P-gp), tj. amiodarona, kinidina, ili verapamila

Nije potrebna prilagodba doze u slučaju istodobne primjene sa amiodaronom ili kinidinom (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2)

Preporučuju se sniženja doze za bolesnike koji istodobno primaju verapamil (vidjeti tablicu 2 iznad i dijelove 4.4 i 4.5). U ovoj situaciji potrebno je uzimati dabigatraneteksilat i verapamil u isto vrijeme.

Tjelesna težina

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2), ali preporučuje se poman klinički nadzor nad bolesnicima s tjelesnom težinom < 50 kg (vidjeti dio 4.4).

Spol

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije opravdana primjena dabigatraneteksilata u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju prevencije moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s NVAF-om.

<u>Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika</u>

Za liječenje VTE-a u pedijatrijskih bolesnika liječenje je potrebno započeti nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom u trajanju od najmanje 5 dana. Za prevenciju rekurentnog VTE-a liječenje je potrebno započeti nakon prethodnog liječenja.

Dabigatraneteksilat kapsule potrebno je uzimati dvaput dnevno, jednu dozu ujutro i jednu dozu uvečer, približno u isto vrijeme svakog dana. Potrebno je da interval doziranja iznosi što je moguće bliže razdoblju od 12 sati. Preporučena doza dabigatraneteksilat kapsula temelji se na bolesnikovoj tjelesnoj težini i dobi kao što je prikazano u tablici 4. S napredovanjem liječenja potrebno je prilagoditi dozu sukladno tjelesnoj težini i dobi.

Za kombinacije tjelesne težine i dobi koje nisu navedene u tablici doziranja, ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Tablica 4: Jednokratne i ukupne dnevne doze dabigatraneteksilata **u miligramima (mg) po tjelesnoj težini bolesnika u kilogramima (kg) i njegovoj dobi u godinama**

Kombinacija tjelesna težina/dob		**Jednokratna doza u mg**	**Ukupna dnevna doza u mg**
Tjelesna težina u kg	**Dob u godinama**		
11 do < 13	8 do < 9	75	150
13 do < 16	8 do < 11	110	220
16 do < 21	8 do < 14	110	220
21 do < 26	8 do < 16	150	300
26 do < 31	8 do < 18	150	300
31 do < 41	8 do < 18	185	370
41 do < 51	8 do < 18	220	440

Kombinacija tjelesna težina/dob		Jednokratna doza u mg	Ukupna dnevna doza u mg
Tjelesna težina u kg	**Dob u godinama**		
51 do < 61	8 do < 18	260	520
61 do < 71	8 do < 18	300	600
71 do < 81	8 do < 18	300	600
> 81	10 do < 18	300	600

Jednokratne doze za koje su potrebne kombinacije više od jedne kapsule:
300 mg: dvije kapsule od 150 mg ili
četiri kapsule od 75 mg
260 mg: jedna kapsula od 110 mg plus jedna kapsula od 150 mg ili
jedna kapsula od 110 mg plus dvije kapsule od 75 mg
220 mg: dvije kapsule od 110 mg
185 mg: jedna kapsula od 75 mg plus jedna kapsula od 110 mg
150 mg: jedna kapsula od 150 mg ili
dvije kapsule od 75 mg

Procjena bubrežne funkcije prije i tijekom liječenja

Prije početka liječenja potrebno je odrediti procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR) primjenom Schwartzove formule (provjeriti u nadležnom laboratoriju koju metodu koriste za procjenu kreatinina).

Liječenje dabigatraneteksilatom u pedijatrijskih bolesnika s eGFR < 50 ml/min/1,73 m^2 je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m^2 potrebno je liječiti dozom sukladno tablici 4.

Tijekom liječenja potrebno je ocijeniti bubrežnu funkciju u određenim kliničkim situacijama kada se sumnja na mogućnost smanjenja ili pogoršanja bubrežne funkcije (kao kod hipovolemije, dehidracije i kod istodobne primjene određenih lijekova, itd.).

Trajanje primjene

Trajanje terapije se mora prilagoditi individualnim potrebama na temelju procjene omjera koristi i rizika.

Propuštena doza

Zaboravljena doza dabigatraneteksilata može se još uvijek uzeti do 6 sati prije sljedeće planirane doze prema rasporedu doziranja. Nakon 6 sati prije planirane sljedeće doze, propuštena doza se preskače. Nikad se ne smije uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze.

Prekid primjene dabigatraneteksilata

Liječenje dabigatraneteksilatom ne smije se prekinuti bez liječničkog savjeta. Bolesnike ili njihove njegovatelje je potrebno savjetovati da se obrate nadležnom liječniku ako razviju gastrointestinalne simptome, kao što je dispepsija (vidjeti dio 4.8).

Prijelaz na drugi lijek
Prijelaz s liječenja dabigatraneteksilatom na parenteralni antikoagulans:

Preporučuje se čekati 12 sati nakon posljednje doze, prije prelaska s dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans (vidjeti dio 4.5).

Prijelaz s parenteralnih antikoagulansa na dabigatraneteksilat:
Potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulansa i započeti s primjenom dabigatraneteksilata 0-2 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog liječenja (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (engl. *Unfractionated Heparin*, UFH)) (vidjeti dio 4.5).

Prijelaz s liječenja dabigatraneteksilatom na antagoniste vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA): Bolesnici moraju započeti primjenu VKA 3 dana prije prekida primjene dabigatraneteksilata. Budući da dabigatraneteksilat može utjecati na vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio,* INR), INR će bolje odražavati učinak VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primjene dabigatraneteksilata. Do tada, potreban je oprez u interpretaciji INR vrijednosti.

Prijelaz s VKA na dabigatraneteksilat:
Primjena VKA-a se prekida. Dabigatraneteksilat se može davati čim je INR < 2,0.

Način primjene

Ovaj je lijek namijenjen za peroralnu primjenu. Kapsule se mogu uzeti sa ili bez hrane. Kapsule je potrebno progutati cijele s čašom vode kako bi se olakšalo njihovo dospijevanje do želuca.

Bolesnike je potrebno uputiti da ne otvaraju kapsulu s obzirom da to može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dijelove 5.2 i 6.6).

Za pedijatrijske bolesnike mlađe od 8 godina te starije bolesnike koji imaju poteškoća sa gutanjem ili ne znaju kako gutati, na tržištu su dostupni drugi oblici primjereni njihovoj dobi, kao što su:

- Dabigatraeteskilat obložene granule koje se mogu koristiti kod djece od 12 godina i manje, čim je dijete sposobno gutati meku hranu
- Dabigatraneteksilat prašak i otapalo za oralnu otopinu može se koristiti samo u djece mlađe od godine dana.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje bubrega (CrCl < 30 ml/min) u odraslih bolesnika.
- Vrijednost eGFR < 50 ml/min/1,73 m2 u pedijatrijskih bolesnika.
- Aktivno klinički značajno krvarenje.
- Lezija ili stanje ako se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje. To može uključivati trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo maligne neoplazme s visokim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili spinalnu ozljedu, nedavni moždani, spinalni ili oftalmološki kirurški zahvat, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili suspektne ezofagealne varikozitete, arteriovenske malformacije, vaskularnu aneurizmu ili značajne intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti.
- Istodobno liječenje drugim antikoagulansom, npr. nefrakcioniranim heparinom (UFH), niskomolekularnim heparinom (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, itd.) osim u specifičnim okolnostima. To su prijelaz u antikoagulacijskoj terapiji (vidjeti dio 4.2), kada se UFH daje pri dozama potrebnima za održavanje prohodnosti središnjeg venskog ili arterijskog katetera ili kada se UFH daje tijekom kateterske ablacije radi fibrilacije atrija (vidjeti dio 4.5).
- Oštećenje ili bolest jetre koje bi moglo imati utjecaj na preživljenje.
- Istodobno liječenje sljedećim snažnim P-gp inhibitorima: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir (vidjeti dio 4.5).

- Umjetni srčani zalisci koji zahtijevaju liječenje antikoagulansom (vidjeti dio 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

Dabigatraneteksilat se primjenjuje s oprezom u stanjima s povećanim rizikom od krvarenja ili uz istodobnu primjenu lijekova koji utječu na hemostazu putem inhibiranja agregacije trombocita. Krvarenje se može pojaviti na bilo kojem mjestu tijekom terapije. Neobjašnjen pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog tlaka zahtijeva nalaženje mjesta krvarenja.

Za odrasle bolesnike u situacijama po život opasnog ili nekontroliranog krvarenja, kada je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana, dostupan je specifičan antagonist idarucizumab.
Nije ustanovljena djelotvornost i sigurnost idarucizumaba u pedijatrijskih bolesnika. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran. Za odrasle bolesnike druge moguće opcije su svježa puna krv ili svježa smrznuta plazma, koncentracija koagulacijskih faktora (aktivirani ili neaktivirani), rekombinantni faktor VIIa ili koncentrati trombocita (vidjeti također dio 4.9).

U kliničkim ispitivanjima, dabigatraneteksilat je bio povezan s višim stopama velikog gastrointestinalnog krvarenja. Povećan rizik bio je opažen u starijih osoba (≥ 75 godina) kod režima davanja doze od 150 mg dvaput dnevno. Dodatni čimbenici rizika (vidjeti također tablicu 5) uključuju istodobno liječenje inhibitorima agregacije trombocita poput klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline (ASK) ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), kao i prisustvo ezofagitisa, gastritisa ili gastroezofagealnog refluksa.

Čimbenici rizika

Tablica 5 sažima čimbenike koji mogu povećati rizik od krvarenja.

Tablica 5: Čimbenici koji mogu povećati rizik od krvarenja

	Čimbenik rizika
Farmakodinamički i farmakokinetički čimbenici	Dob ≥ 75 godina
Čimbenici koji povisuju vrijednosti dabigatrana u plazmi	Značajni: • umjereno oštećenje bubrega u odraslih bolesnika (CrCL 30-50 ml/min) • snažni P-gp inhibitori (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5) • istodobna primjena blagih do umjerenih P-gp inhibitora (npr. amiodarona, verapamila, kinidina i tikagrelora; vidjeti dio 4.5) Manji: • niska tjelesna težina (< 50 kg) u odraslih bolesnika

Farmakodinamičke interakcije (vidjeti dio 4.5)	• ASK i drugi inhibitori agregacije trombocita poput klopidogrela • NSAIL-i • SSRI ili SNRI • drugi lijekovi koji mogu narušiti hemostazu
Bolesti / postupci s posebnim rizicima od krvarenja	• kongenitalni ili stečeni koagulacijski poremećaji • trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita • nedavna biopsija, velika trauma • bakterijski endokarditis • ezofagitis, gastritis ili gastroezofagealni refluks

Podaci za odrasle bolesnike težine < 50 kg su ograničeni (vidjeti dio 5.2).

Nije ispitana istodobna primjena dabigatraneteksilata i P-gp inhibitora u pedijatrijskih bolesnika, ali može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Mjere opreza i zbrinjavanje rizika od krvarenja

Za zbrinjavanje komplikacija krvarenja, vidjeti također dio 4.9.

Procjena omjera koristi i rizika

Prisustvo lezija, stanja, postupaka, i/ili farmakološkog liječenja (kao što su NSAIL-i, antitrombocitni lijekovi, SSRI-i i SNRI-i, vidjeti dio 4.5), koji značajno povećavaju rizik od velikog krvarenja zahtijeva pažljivu ocjenu omjera koristi i rizika. Dabigatraneteksilat se daje samo ako koristi nadilaze rizike od krvarenja.

Za pedijatrijske bolesnike sa čimbenicima rizika, uključujući bolesnike s aktivnim meningitisom, encefalitisom i intrakranijalnim apscesom, dostupni su ograničeni klinički podaci (vidjeti dio 5.1). U tih bolesnika dabigatraneteksilat je potrebno dati samo ako koristi nadilaze rizike od krvarenja.

Poman klinički nadzor

Preporučuje se pomno promatranje zbog znakova krvarenja ili anemije tijekom liječenja, osobito u slučaju kombinacije rizičnih faktora (vidjeti tablicu 5 gore). Osobit oprez potreban je kada se 9 dabigatraneteksilat primjenjuje istodobno s verapamilom, amiodaronom, kinidinom ili klaritromicinom (P-gp inhibitorima) te osobito u slučaju krvarenja, posebice za bolesnike koji imaju smanjenu funkciju bubrega (vidjeti dio 4.5). Preporučuje se pažljivo promatranje zbog znakova krvarenja u bolesnika koji se istodobno liječe NSAIL-ovima (vidjeti dio 4.5).

Prekid primjene dabigatraneteksilata

Bolesnici koji razviju akutno zatajenje bubrega moraju prekinuti liječenje dabigatraneteksilatom (vidjeti također dio 4.3).

Nastupi li teško krvarenje, liječenje treba prekinuti i istražiti izvor krvarenja te razmotriti primjenu specifičnog antagonista (idarucizumab) u odraslih bolesnika. Nije ustanovljena djelotvornost i sigurnost idarucizumaba u pedijatrijskih bolesnika. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran.

Primjena inhibitora protonske pumpe

Da bi se spriječilo GI krvarenje, može se razmotriti primjena inhibitora protonske pumpe (engl. *proton-pump inhibitor*, PPI). U slučaju pedijatrijskih bolesnika moraju se slijediti preporuke nacionalnog označivanja za inhibitore protonske pumpe.

Laboratorijski parametri koagulacije

Iako ovaj lijek općenito ne zahtijeva antikoagulacijsko praćenje, mjerenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana može biti korisno u otkrivanju previsoke izloženosti dabigatranu u prisustvu dodatnih čimbenika rizika. Razrijeđeno trombinsko vrijeme (engl. *diluted thrombin time*, dTT), ekarinsko vrijeme zgrušavanja (engl. *ecarin clotting time*, ECT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) mogu dati korisne podatke, ali rezultati se moraju interpretirati s oprezom zbog varijabilnosti između testova (vidjeti dio 5.1). Test za internacionalni normalizirani omjer (engl. i*nternational normalised ratio*, INR) nepouzdan je za bolesnike na dabigatraneteksilatu i prijavljivani su lažno pozitivni porasti INR-a. Stoga se INR pretraga ne treba provoditi.

Tablica 6 pokazuje pragove testa koagulacije pri najnižim vrijednostima za odrasle bolesnike koje mogu biti povezane s povećanim rizikom od krvarenja. Odgovarajući pragovi za pedijatrijske bolesnike nisu poznati (vidjeti dio 5.1).

Tablica 6: Pragovi testa koagulacije pri najnižim vrijednostima za odrasle bolesnike koje mogu biti povezane s povećanim rizikom od krvarenja.

Test (najniža vrijednost)	**Indikacija**	
	Primarna prevencija VTEa u ortopedskoj kirurgiji	Prevencija MU i SE kod AF, DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-puta od gornje granice normale]	Nema podataka	> 3
aPTT [x-puta od gornje granice normale]	> 1,3	> 2
INR	Ne treba se provoditi	Ne treba se provoditi

Primjena fibrinolitika u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara

Primjena fibrinolitika u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara može se razmotriti u slučaju kada se bolesnik prijavi s dTT, ECT ili aPTV koje ne prelaze gornju granicu normale (GGN) prema referentnom lokalnom rasponu.

Kirurški zahvati i intervencije

Bolesnici na dabigatraneteksilatu koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu ili invazivnim postupcima imaju povećan rizik od krvarenja. Stoga, kirurške intervencije mogu zahtijevati privremeni prekid primjene dabigatraneteksilata.

U slučaju kardioverzije, bolesnici ne moraju prekidati liječenje dabigatraneteksilatom. Nema dostupnih podataka za liječenje dabigatraneteksilatom 110 mg dvaput dnevno u bolesnika podvrgnutih kateterskoj ablaciji radi fibrilacije atrija (vidjeti dio 4.2).

Kada se liječenje, zbog intervencije, privremeno prekida, potreban je oprez i nadzor nad koagulacijom. Klirens dabigatrana u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom može biti usporen (vidjeti dio 5.2). To

je važno uzeti u obzir prije svakog postupka. U takvim slučajevima test koagulacije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1) može pomoći u određivanju je li hemostaza još uvijek poremećena.

Hitni kirurški zahvati ili hitni postupci

Primjenu dabigatraneteksilata potrebno je privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka, dostupan je specifičan antagonist za dabigatran (idarucizumab) za odrasle bolesnike. Nije ustanovljena djelotvornost i sigurnost idarucizumaba u pedijatrijskih bolesnika. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran.

Poništenje terapije dabigatranom izlaže bolesnike riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti. Liječenje dabigatraneteksilatom može se ponovno započeti 24 sata nakon primjene idarucizumaba ako je bolesnik klinički stabilan te ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.

Subakutni kirurški zahvati/intervencije

Primjenu dabigatraneteksilata potrebno je privremeno prekinuti. Kirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnost, odgoditi za najmanje 12 sati nakon posljednje doze. Ako se kirurški zahvat ne može odgoditi, rizik od krvarenja se može povećati. Potrebno je odvagnuti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Elektivni kirurški zahvati

Ukoliko postoji mogućnost, primjenu dabigatraneteksilata je potrebno prekinuti najmanje 24 sata prije invazivnih ili kirurških postupaka. U bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog kirurškog zahvata u kojem može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite prekid primjene dabigatraneteksilata 2-4 dana prije kirurškog zahvata.

Tablica 7 sažima pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za odrasle bolesnike.

Tablica 7: Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za odrasle bolesnike

Bubrežna funkcija (CrCL u ml/min)	Procijenjeni poluvijek (sati)	Primjenu dabigatraneteksilata potrebno je prekinuti prije elektivnog kirurškog zahvata	
		Visoki rizik od krvarenja ili veliki zahvat	Standradni rizik
≥ 80	~ 13	2 dana prije	24 sata prije
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 dana prije	1-2 dana prije
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dana prije	2-3 dana prije (> 48 sati)

Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za pedijatrijske bolesnike sažeta su u tablici 8.

Tablica 8: Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za pedijatrijske bolesnike

Bubrežna funkcija (eGFR u ml/min/1.73 m^2)	Prekinuti primjenu dabigatrana prije elektivnog kirurškog zahvata
> 80	24 sata prije
50 - 80	2 dana prije
< 50	Ti bolesnici nisu bili ispitani (vidjeti dio 4.3).

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Postupci poput spinalne anestezije mogu zahtijevati uspostavljanje potpune hemostatske funkcije.

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može biti povećan u slučajevima traumatske ili ponovljene punkcije te produljenom primjenom epiduralnih katetera. Nakon uklanjanja katetera potreban je interval od najmanje 2 sata prije primjene prve doze dabigatraneteksilata. Ovi bolesnici zahtijevaju učestalo promatranje neuroloških znakova i simptoma spinalnog ili epiduralnog hematoma.

Postoperativna faza

Primjenu dabigatraneteksilata potrebno je ponovno započeti nakon invazivnog postupka ili kirurške intervencije čim je prije moguće uz uvjet da to dopušta klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza.

Bolesnike s rizikom od krvarenja ili bolesnike s rizikom od prevelike izloženosti dabigatranu, osobito bolesnike sa smanjenom bubrežnom funkcijom (vidjeti također tablicu 5) potrebno je liječiti s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Bolesnici s visokim rizikom intraoperativne smrtnosti i s intrinzičnim čimbenicima rizika za tromboembolijske događaje.

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti dabigatraneteksilata u spomenutih bolesnika su ograničeni te je stoga potreban oprez u njihovu liječenju.

Kirurški zahvat kod prijeloma kuka

Ne postoje podaci o primjeni dabigatraneteksilata u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu zbog prijeloma kuka. Stoga se liječenje ne preporučuje.

Oštećenje jetre

Bolesnici s povišenim vrijednostima jetrenih enzima > 2 vrijednosti GGN bili su isključeni iz glavnih ispitivanja. Ne postoji iskustvo za ovu podskupinu bolesnika, stoga se u ovoj skupini primjena dabigatraneteksilata ne preporučuje. Oštećenje ili bolest jetre koji mogu utjecati na preživljenje su kontraindicirani (vidjeti dio 4.3).

Interakcije s P-gp induktorima

Smatra se da istodobna primjena induktora P-gp-a rezultira sniženim koncentracijama dabigatrana u plazmi te ju je potrebno izbjegavati (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući dabigatraneteksilat, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta2-glikoprotein-I antitijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Infarkt miokarda (IM)

U ispitivanju faze III pod nazivom RE-LY (prevencija MU i SE kod AF, vidjeti dio 5.1), ukupna godišnja stopa IM-a bila je 0,82, 0,81 i 0,64 % / godina za dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno, dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno i varfarin, povećanje relativnog rizika uz dabigatran od 29

% i 27 % u usporedbi s varfarinom. Bez obzira na terapiju, najviši apsolutni rizik od IM-a primijećen je u sljedećim podskupinama, sa sličnim relativnim rizikom: bolesnici s prethodnim IM-om, bolesnici ≥ 65 godina s ili dijabetesom ili koronarnom arterijskom bolešću, bolesnici s ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula < 40 % i bolesnici s umjerenom disfunkcijom bubrega. Nadalje, viši rizik od IM-a primijećen je u bolesnika koji su istodobno uzimali ASK-u i klopidogrel ili sam klopidogrel.

U trima aktivno kontroliranim ispitivanjima DVT/PE faze III prijavljena je viša stopa IM-a za bolesnike koji su primali dabigatraneteksilat nego za osobe koje su primale varfarin: 0,4 % naspram 0,2 % u kratkotrajnim ispitivanjima RE-COVER i RE-COVER II; te 0,8 % naspram 0,1 % u dugotrajnom ispitivanju RE-MEDY. U ovom ispitivanju povećanje je bilo statistički značajno (p = 0,022).

U ispitivanju RE-SONATE, koje je uspoređivalo dabigatraneteksilat s placebom, stopa IM-a je iznosila 0,1 % za bolesnike koji su primali dabigatraneteksilat i 0,2 % za bolesnike koji su primali placebo.

Bolesnici s rakom u aktivnoj fazi bolesti ((DVT/PE, pedijatrijski VTE)

Djelotvornost i sigurnost nisu utvrđene za DVT/PE bolesnike s rakom u aktivnoj fazi bolesti. Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti za pedijatrijske bolesnike s rakom u aktivnoj fazi bolesti.

Pedijatrijska populacija

Za neke vrlo specifične pedijatrijske bolesnike, npr. bolesnike s bolešću tankog crijeva gdje je možda promijenjena apsorpcija, potrebno je razmotriti primjenu antikoagulansa koji se primjenjuje parenteralnim putem.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije na razini transportnih mehanizama

Dabigatraneteksilat je supstrat efluksnog prijenosnika P-gp-a. Smatra se da istodobna primjena P-gp inhibitora (vidjeti tablicu 9) rezultira povećanim koncentracijama dabigatrana u plazmi.

Ako nije drugačije naznačeno, potreban je poman klinički nadzor (praćenje znakova krvarenja ili anemije) kada se dabigatran primjenjuje istodobno sa snažnim P-gp inhibitorima. Kod kombinacije s nekim P-gp inhibitorima mogu biti potrebna sniženja doze (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1)

Tablica 9: Interakcije na razini transportnih mehanizama

P-gp inhibitori	
Istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)	
Ketokonazol	Ketokonazol je povećao ukupni $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatrana 2,38 puta odnosno 2,35 puta, nakon jednokratne peroralne doze od 400 mg, te 2,53 puta odnosno 2,49 puta nakon ponovljenih peroralnih doza 400 mg ketokonazola jedanput dnevno.
Dronedaron	Kada su dabigatraneteksilat i dronedaron primjenjivani u isto vrijeme, ukupne $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} vrijednosti za dabigatran su se povećale za oko 2,4 puta, odnosno 2,3 puta nakon ponovljenih doza 400 mg dronedarona dvaput dnevno, te oko 2,1 puta, odnosno 1,9 puta nakon jednokratne doze od 400 mg
Itrakonazol,	Na temelju *in vitro* rezultata može se očekivati sličan učinak kao i s

ciklosporin	ketokonazolom.
Glekaprevir/ pibrentasvir	Za istodobnu primjenu dabigatraneteksilata s fiksnom kombinacijom P-gp inhibitora glekaprevir/pibrentasvir pokazano je da povećava izloženost dabigatranu i može povećati rizik od krvarenja.
Istodobna primjena se ne preporučuje	
Takrolimus	Otkriveno je da takrolimus in vitro ima sličan stupanj inhibicijskog učinka na P-gp kao što je primijećen uz itrakonazol i ciklosporin. Dabigatraneteksilat nije klinički ispitivan u kombinaciji s takrolimusom. Međutim, ograničeni klinički podaci o drugom P-gp supstratu (everolimus) ukazuju da je inhibicija P-gp-a uz takrolimus slabija nego što je primijećena uz snažne P-gp inhibitore.
Potreban oprez u slučaju istodobne primjene (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)	
Verapamil	Kada je dabigatraneteksilat (150 mg) primjenjen istodobno s oralnim verapamilom, C_{max} i AUC dabigatrana su se povećali, ali opseg te promjene varirao je ovisno o vremenu primjene i formulaciji verapamila (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). Najizraženije povećanje izloženosti dabigatranu primijećeno je uz prvu dozu formulacije verapamila s trenutnim oslobađanjem primijenjenom jedan sat prije unosa dabigatraneteksilata (povećanje C_{max} za oko 2,8 puta i AUC za oko 2,5 puta). Učinak se progresivno smanjio s primjenom formulacije s produljenim oslobađanjem (povećani C_{max} za oko 1,9 puta i AUC za oko 1,7 puta) ili primjenom višestrukih doza verapamila (povećani C_{max} za oko 1,6 puta i AUC za oko 1,5 puta). Nije bilo uočene značajne interakcije kada se verapamil davao 2 sata nakon dabigatraneteksilata (povećanje C_{max} za oko 1,1 puta i AUC za oko 1,2 puta). Ovo se objašnjava potpunom apsorpcijom dabigatrana nakon 2 sata.
Amiodaron	Kada je dabigatraneteksilat primjenjivan istodobno s jednokratnom oralnom dozom od 600 mg amiodarona, opseg i brzina apsorpcije amiodarona i njegovog aktivnog metabolita DEA u osnovi su bili nepromijenjeni. AUC i C_{max} dabigatrana povećali su se za oko 1,6 puta odnosno 1,5 puta. S obzirom na dugačak poluvijek amiodarona, potencijal za interakciju može postojati tjednima nakon prekida primjene amiodarona (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Kinidin	Kinidin je davan u obliku 200 mg doze svaki drugi sat do ukupne doze od 1000 mg. Dabigatraneteksilat je davan dvaput dnevno tijekom 3 uzastopna dana, a 3. dan ili sa ili bez kinidina. $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana su se povećali u prosjeku za 1,53 puta i 1,56 puta, uz istodobnu primjenu kinidina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Klaritromicin	Kada se klaritromicin (500 mg dvaput dnevno) primjenjivao zajedno s dabigatraneteksilatom u zdravih dobrovoljaca, uočeno je povećanje AUC za oko 1,19 puta, a C_{max} za oko 1,15 puta.

Tikagrelor	Kada je jednokratna doza dabigatraneteksilata od 75 mg istodobno primijenjena s udarnom dozom od 180 mg tikagrelora, AUC i C_{max} dabigatrana povećali su se za 1,73 puta odnosno 1,95 puta. Nakon višekratnih doza tikagrelora od 90 mg dvaput dnevno izloženost dabigatranu se povećala 1,56 puta za C_{max} i 1,46 puta za AUC. Istodobna primjena udarne doze od 180 mg tikagrelora i 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju dinamičke ravnoteže) povećala je $AUC_{\tau,ss}$ dabigatrana za 1,49 puta, a njegov $C_{max,ss}$ za 1,65 puta u usporedbi s monoterapijom dabigatraneteksilata. Kada je udarna doza od 180 mg tikagrelora primjenjivana 2 sata nakon 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju dinamičke ravnoteže), povećanje $AUC_{\tau,ss}$ dabigatrana bilo je smanjeno na 1,27 puta, a njegov $C_{max,ss}$ na 1,23 puta u usporedbi s monoterapijom dabigatraneteksilata. Ovakav raspored doziranja tikagrelora s udarnom dozom preporučuje se za početak primjene. Istodobna primjena 90 mg tikagrelora dvaput dnevno (doza održavanja) s 110 mg dabigatraneteksilata povećala je prilagođeni $AUC_{\tau,ss}$ dabigatrana za 1,26 puta te njegov $C_{max,ss}$ za 1,29 puta, u usporedbi s monoterapijom dabigatraneteksilata.
Posakonazol	Posakonazol također u određenoj mjeri inhibira P-gp, ali nije klinički ispitivan. Potreban je oprez kada se dabigatraneteksilat primjenjuje istodobno s posakonazolom.
<u>*P-gp induktori*</u>	
Istodobnu primjenu je potrebno izbjegavati.	
npr. rifampicin, gospina trava *(Hypericum perforatum)*, karbamazepin ili fenitoin	Smatra se da istodobna primjena rezultira smanjenjem koncentracije dabigatrana. Prethodno doziranje induktora rifampicina u dozi od 600 mg jedanput dnevno u trajanju od 7 dana, smanjilo je ukupnu vršnu i ukupnu izloženost dabigatranu za 65,5% i 67%. Inducirajući učinak se smanjio, s posljedičnom izloženosti dabigatranu blizu referentne vrijednosti, do 7. dana nakon prestanka primjene rifampicina. Nije primijećeno dodatno povećanje bioraspoloživosti nakon sljedećih 7 dana.
<u>*Inhibitori proteaze kao što je ritonavir*</u>	
Istodobna primjena se ne preporučuje	
npr. ritonavir i njegove kombinacije s drugim inhibitorima proteaze	Oni utječu na P-gp (ili kao inhibitor ili kao induktor). Oni nisu ispitivani te se stoga ne preporučuju u istodobnom liječenju s dabigatraneteksilatom.
<u>*P-gp substrat*</u>	
Digoksin	U ispitivanju u 24 zdrava dobrovoljca, u kojem je dabigatraneteksilat primjenjivan istodobno s digoksinom, nisu primijećene promjene digoksina kao niti klinički značajne promjene u izloženosti dabigatranu.

<u>Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita</u>

Ne postoji ili postoji samo ograničeno iskustvo sa sljedećim lijekovima koji mogu povećati rizik od krvarenja kada se primjenjuju istodobno s dabigatraneteksilatom: antikoagulansi poput nefrakcioniranog heparina (UFH), niskomolekularni heparini (engl. *low molecular weight heparin*, LMWH) i derivati heparina (fondaparinuks, desirudin), trombolitici, te antagonisti vitamina K, rivaroksaban, ili drugi oralni antikoagulansi (vidjeti dio 4.3), i inhibitori agregacije trombocita kao što su antagonisti GPIIb/IIIa receptora, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (vidjeti dio 4.4).

Iz podataka prikupljenih u ispitivanju RE-LY faze III (vidjeti dio 5.1), primijećeno je da istodobna primjena drugih oralnih ili parenteralnih antikoagulansa povećava stopu velikih krvarenja i uz dabigatraneteksilat i uz varfarin za oko 2,5 puta, uglavnom u vezi sa situacijama kada se prelazi s liječenja jednim antikoagulansom na drugi (vidjeti dio 4.3). Nadalje, istodobna primjena antitrombocitnih lijekova, ASK-e ili klopidogrela približno je udvostručila stopu velikih krvarenja i uz dabigatraneteksilat i varfarin (vidjeti dio 4.4).

UFH se može primjenjivati u dozama potrebnim za održavanje prohodnosti središnjeg venskog ili arterijskog katetera ili tijekom kateterske ablacije radi fibrilacije atrija (vidjeti dio 4.3).

Tablica 10: Interakcije s antikoagulansima i inhibitorima agregacije trombocita

NSAIL-i	Pokazalo se da NSAIL-i koji se daju radi kratkotrajne analgezije nisu povezani s povećanim rizikom od krvarenja kada se daju istodobno uz dabigatraneteksilat. Kronična primjena NSAIL-a u ispitivanju RE-LY povećala je rizik od krvarenja za oko 50 % i za dabigatran i varfarin.
Klopidogrel	U mladih zdravih muških dobrovoljaca, istodobna primjena dabigatraneteksilata i klopidogrela nije rezultirala dodatnim produljenjem vremena kapilarnog krvarenja u usporedbi s monoterapijom klopidogrelom. Nadalje, $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana te koagulacijski testovi kao mjera učinka dabigatrana ili testovi inhibicije agregacije trombocita kao mjere učinka klopidogrela ostali su u osnovi nepromijenjeni kada se usporedilo kombinirano liječenje u odnosu na odgovarajuće monoterapije. S udarnom dozom od 300 mg ili 600 mg klopidogrela, $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana bili su povišeni za oko 30-40 % (vidjeti dio 4.4).
ASK	Istodobna primjena ASK-e i 150 mg dabigatraneteksilata dvaput dnevno može povećati rizik od krvarenja s 12 % na 18 %, uz 81 mg ASK-e, odnosno na 24 %, uz 325 mg ASK-e (vidjeti dio 4.4).
LMWH	Istodobna primjena LMWH-a, poput enoksaparina i dabigatraneteksilata nije specifično ispitivana. Nakon prijelaza s 3-dnevnog liječenja enoksaparinom 40 mg/dan s.c., 24 sata nakon posljednje doze enoksaparina, izloženost dabigatranu bila je malo niža nego nakon primjene samog dabigatraneteksilata (jednokratna doza od 220 mg). Veća anti-FXa/FIIa-aktivnost primijećena je uz primjenu dabigatraneteksilata nakon prethodnog liječenja enoksaparinom nego uz sam dabigatraneteksilat. Smatra se da je to posljedica prenešenog učinka *(carry-over effect)* liječenja enoksaparinom te se ne smatra klinički relevantnim. Ostali antikoagulacijski testovi povezani s dabigatranom nisu bili značajno promijenjeni prethodnim liječenjem enoksaparinom.

Druge interakcije

Tablica 11: Druge interakcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI-i) ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI-i)

SSRI-i, SNRI-i	SSRI-i i SNRI-i su povećali rizik od krvarenja u svim liječenim skupinama u ispitivanju RE-LY.
Tvari koje utječu na želučani pH	
Pantoprazol	Kada je dabigatran primjenjivan istodobno s pantoprazolom, opaženo je smanjenje AUC-a dabigatrana za oko 30 %. Pantoprazol i drugi inhibitori protonske pumpe (PPI) bili su istodobno primjenjivani s dabigatranom u kliničkim ispitivanjima, a istodobno liječenje PPI-om nije smanjilo djelotvornost dabigatrana.
Ranitidin	Primjena ranitidina zajedno s dabigatraneteksilatom nije imala klinički relevantan učinak na opseg apsorpcije dabigatrana.

Interakcije povezane s dabigatraneteksilatom i metaboličkim profilom dabigatrana

Dabigatraneteksilat i dabigatran se ne metaboliziraju putem citokroma P450 te in vitro nemaju učinke na citokrom P450 enzime u ljudi. Stoga se ne očekuju interakcije dabigatrana i lijekova koji se metaboliziraju tim enzimskim sustavom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija bila su provedena samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Dabigatraneteksilat STADA.

Trudnoća

Podaci o primjeni dabigatrana u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik u ljudi nije poznat.

Dabigatran se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije izrazito neophodno.

Dojenje

Ne postoje klinički podaci o učinku dabigatrana na dojenčad tijekom dojenja. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja dabigatranom.

Plodnost

Nisu dostupni podaci za ljude.

U ispitivanjima na životinjama primijećen je učinak na žensku plodnost u obliku smanjenja implantacija te povećanja predimplantacijskog gubitka pri 70 mg/kg (što predstavlja 5 puta veću izloženost u plazmi u odnosu na terapijske doze u bolesnika). Nisu primijećeni drugi učinci na žensku plodnost. Nije bilo utjecaja na mušku plodnost. Pri dozama koje su bile toksične za ženku (5 do 10 puta veća izloženost u plazmi u odnosu na bolesnice), primijećeni su smanjenje fetalne tjelesne težine i embriofetalne vijabilnosti, zajedno s povećanjem opaženih fetalnih varijacija u štakora i kunića. U pre- i postnatalnom ispitivanju, primijećeno je povećanje fetalne smrtnosti pri dozama koje su bile toksične za ženke (doza koja odgovara 4 puta većoj izloženosti u plazmi u odnosu na opažene u bolesnika).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dabigatraneteksilat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Dabigatraneteksilat je bio procijenjen u ukupnim kliničkim ispitivanjima s približno 64 000 bolesnika, od toga je približno 35 000 bolesnika bilo liječeno dabigatraneteksilatom.

Ukupno, oko 9 % bolesnika liječenih zbog elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (kratkotrajno liječenje do 42 dana), 22 % bolesnika s fibrilacijom atrija liječenih radi prevencije moždanog udara i sistemske embolije (dugotrajno liječenje do 3 godine), 14 % bolesnika liječenih zbog DVT/PE-a i 15 % bolesnika liječenih radi prevencije DVT/PE-a imalo je nuspojave.

Najčešće prijavljeni događaji su krvarenja koja su se pojavila u oko 14 % bolesnika liječenih kratkotrajno zbog elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, 16,6 % u bolesnika s fibrilacijom atrija dugotrajno liječenih radi prevencije moždanog udara i sistemske embolije, kao i 14,4 % odraslih bolesnika liječenih zbog DVT/PE-a. Nadalje, krvarenje se pojavilo kod 19,4 % bolesnika u RE-MEDY ispitivanju prevencije DVT/PE-a (odrasli bolesnici), i kod 10,5 % bolesnika u RE-SONATE ispitivanju prevencije DVT/PE-a (odrasli bolesnici)

S obzirom da skupine bolesnika, liječene u tri indikacije, nisu usporedive, a događaji krvarenja su raspoređeni u više skupina organskih sustava (engl. *System Organ Classes*, SOC), pregledni opis velikih i svih krvarenja je prikazan prema indikaciji, te je naveden u tablicama 13-17 u nastavku teksta.

Iako rijetko po učestalosti u kliničkim ispitivanjima, može doći do velikog ili teškog krvarenja, koje, bez obzira na mjesto, može dovesti do onesposobljavajućih, opasnih po život, ili čak smrtnih ishoda.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 12 prikazuje nuspojave identificirane iz podataka iz ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet za indikacije primarne prevencije VTE-a nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, prevencije tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s fibrilacijom atrija te liječenja DVT/PE-a i prevencije DVT/PE-a. Poredane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, uz sljedeću konvenciju: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 12: Nuspojave

	Učestalost		
Klasifikacija organskog sustava / preporučeni pojam	**Primarna prevencija VTE-e nakon zahvata ugradnje kuka ili koljena**	**Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s fibrilacijom atrija**	**Liječenje DVT/PE-a i prevencija DVT/PE-a**
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Anemija	Manje često	Često	Manje često
Sniženi hemoglobin	Često	Manje često	Nepoznato
Trombocitopenija	Rijetko	Manje često	Rijetko
Sniženi hematokrit	Manje često	Rijetko	Nepoznato

Neutropenija	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Agranulocitoza	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost na lijek	Manje često	Manje često	Manje često
Osip	Rijetko	Manje često	Manje često
Pruritus	Rijetko	Manje često	Manje često
Anafilaktička reakcija	Rijetko	Rijetko	Rijetko
Angioedem	Rijetko	Rijetko	Rijetko
Urtikarija	Rijetko	Rijetko	Rijetko
Bronhospazam	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava			
Intrakranijalno krvarenje	Rijetko	Manje često	Rijetko
Krvožilni poremećaji			
Hematom	Manje često	Manje često	Manje često
Krvarenje	Rijetko	Manje često	Manje često
Krvarenje iz rane	Manje često	-	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Epistaksa	Manje često	Često	Često
Hemoptiza	Rijetko	Manje često	Manje često
Poremećaji probavnog sustava			
Gastrointestinalno krvarenje	Manje često	Često	Često
Bol u abdomenu	Rijetko	Često	Manje često
Proljev	Manje često	Često	Manje često
Dispepsija	Rijetko	Često	Često
Mučnina	Manje često	Često	Manje često
Rektalno krvarenje	Manje često	Manje često	Često
Hemoroidalno krvarenje	Manje često	Manje često	Manje često
Gastrointestinalni ulkus, uključujući ezofagealni ulkus	Rijetko	Manje često	Manje često
Gastroezofagitis	Rijetko	Manje često	Manje često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Rijetko	Manje često	Manje često
Povraćanje	Manje često	Manje često	Manje često
Disfagija	Rijetko	Manje često	Rijetko
Poremećaji jetre i žuči			
Poremećena jetrena funkcija / poremećeni	Često	Manje često	Manje često

rezultati testa jetrene funkcije			
Povišena alaninaminotransferaza	Manje često	Manje često	Manje često
Povišena aspartataminotransferaza	Manje često	Manje često	Manje često
Povišeni jetreni enzimi	Manje često	Rijetko	Manje često
Hiperbilirubinemija	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Krvarenje kože	Manje često	Često	Često
Alopecija	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Hemartroza	Manje često	Rijetko	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Genitourološko krvarenje, uključujući hematuriju	Manje često	Često	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Krvarenje na mjestu primjene injekcije	Rijetko	Rijetko	Rijetko
Krvarenje na mjestu uvođenja katetera	Rijetko	Rijetko	Rijetko
Krvavi iscjedak	Rijetko	-	-
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			
Krvarenje iz traume	Manje često	Rijetko	Manje često
Krvarenje na mjestu incizije	Rijetko	Rijetko	Rijetko
Postproceduralni hematom	Manje često	-	-
Postproceduralno krvarenje	Manje često	-	-
Postoperativna anemija	Rijetko	-	-
Postproceduralni iscjedak	Manje često	-	-
Sekrecija iz rane	Manje često	-	-
Kirurški i medicinski postupci			
Drenaža rane	Rijetko	-	-
Postproceduralna drenaža	Rijetko	-	-

Opis odabranih nuspojava

Pojave krvarenja

Zbog farmakološkog načina djelovanja, primjena dabigatraneteksilata može biti povezana s povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa. Znakovi, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) razlikovat će se ovisno o mjestu i stupnju ili opsežnosti krvarenja i/ili anemije. U kliničkim ispitivanjima češće su bila opažena krvarenja iz sluznica (npr. gastrointestinalno, urogenitalno) tijekom dugotrajnog liječenja dabigatraneteksilatom u usporedbi s liječenjem antagonistima vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA). Stoga, uz odgovarajuće kliničko praćenje, korisno je i laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita za otkrivanje okultnog krvarenja. Rizik od krvarenja može biti povećan u određenih skupina bolesnika, npr. bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega i/ili na istodobnom liječenju koje utječe na hemostazu ili na liječenju snažnim P-gp inhibitorima (vidjeti dio 4.4 Rizik od krvarenja). Hemoragijske komplikacije mogu se manifestirati kao slabost, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjeno oticanje, dispneja i neobjašnjeni šok.

Uz dabigatraneteksilat su zabilježene poznate komplikacije krvarenja poput sindroma odjeljka i akutnog zatajenja bubrega zbog hipoperfuzije te nefropatije povezane s primjenom antikoagulansa u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima rizika. Stoga je prilikom procjene stanja svakog bolesnika liječenog antikoagulantnom terapijom potrebno uzeti u obzir mogućnost krvarenja. U slučaju krvarenja koje se ne može kontrolirati, za odrasle bolesnike je dostupan poseban antagonist, koji poništava učinak dabigatrana, idarucizumab (vidjeti dio 4.9).

Primarna prevencija VTE-a u ortopedskoj kirurgiji

Tablica 13 pokazuje broj (%) bolesnika koji su imali krvarenje tijekom razdoblja liječenja u prevenciji VTE-a u dva ključna klinička ispitivanja, prema dozi.

Tablica 13: Broj (%) bolesnika koji su imali krvarenje

	Dabigatraneteksilat 150 mg jedanput dnevno N (%)	Dabigatraneteksilat 220 mg jedanput dnevno N (%)	Enoksaparin N (%)
Liječeni	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Veliko krvarenje	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Sva krvarenja	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora

Tablica 14 pokazuje događaje krvarenja kategorizirane na velika ili sva krvarenja u ključnom ispitivanju prevencije tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s fibrilacijom atrija.

Tablica 14: Događaji krvarenja u ispitivanju prevencije tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s fibrilacijom atrija

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno	Varfarin
Randomizirani ispitanici	6015	6076	6022
Veliko krvarenje	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)

Intrakranijalno krvarenje	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
GI krvarenje	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Krvarenje sa smrtnim ishodom	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Manje krvarenje	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Sva krvarenja	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

Bolesnici randomizirani na liječenje dabigatraneteksilatom 110 mg dvaput dnevno ili 150 mg dvaput dnevno imali su značajno niži rizik od po život opasnih krvarenja i intrakranijalnog krvarenja u usporedbi s varfarinom [$p < 0,05$]. Obje doze dabigatraneteksilata imale su statistički značajno nižu ukupno stopu krvarenja. Bolesnici randomizirani na liječenje dabigatraneteksilatom 110 mg dvaput dnevno imali su značajno niži rizik od velikih krvarenja u usporedbi s varfarinom (omjer hazarda 0,81 [$p = 0,0027$]). Bolesnici randomizirani na liječenje dabigatraneteksilatom 150 mg dvaput dnevno imali su značajno veći rizik od velikih gastrointestinalnih krvarenja u usporedbi s varfarinom (omjer hazarda 1,48 [$p = 0,0005$]). Ovaj učinak primijećen je prvenstveno u bolesnika ≥ 75 godina. Klinička korist dabigatrana u pogledu prevencije moždanog udara i sistemske embolije te smanjeni rizik od ICH u usporedbi s varfarinom, uočeni su u svim podskupinama, primjerice, u onih s oštećenjem bubrega, starije dobi, istodobno liječenih lijekovima poput antitrombocitnih lijekova ili P-gp inhibitora. Dok neke podskupine bolesnika imaju povećani rizik od krvarenja kada se liječe antikoagulansima, rizik od prekomjernog krvarenja za dabigatran odnosi se na GI krvarenje koje se obično vidi unutar 3-6 mjeseci od početka liječenja dabigatraneteksilatom.

Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba (liječenje DVT-a/PE-a)

Tablica 15 pokazuje događaje krvarenja u združenim ključnim ispitivanjima, RE-COVER i RE-COVER II, koja su ispitala liječenje DVT-a i PE-a. U združenim ispitivanjima primarne mjere ishoda za procjenu sigurnosti: veliko krvarenje, veliko ili klinički značajno krvarenje, te svako krvarenje bili su značajno manji nego uz varfarin na nominalnoj alfa-razini od 5 %.

Tablica 15: Događaji krvarenja u ispitivanjima RE-COVER i RE-COVER II, koja su ispitala liječenje DVT-a i PE-a

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno	Varfarin	Omjer hazarda naspram varfarina (interval pouzdanosti 95 %)
Bolesnici uključeni u analizu sigurnosti	2456	2462	
Događaji velikog krvarenja	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakranijalno krvarenje	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Veliko GI krvarenje	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Po život opasno krvarenje	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Događaji velikog krvarenja /klinički značajnih krvarenja	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Sva krvarenja	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Sva GI krvarenja	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Događaji krvarenja za oba liječenja računaju se od prvog unosa dabigatraneteksilata ili varfarina nakon prekida parenteralne terapije (razdoblje isključivo peroralnog liječenja). To uključuje sve događaje krvarenja koji su se pojavili tijekom terapije dabigatraneteksilatom. Uključeni su svi događaji krvarenja koji su se javili tijekom liječenja varfarinom osim onih koji su se javili tijekom razdoblja preklapanja između terapije varfarinom i parenteralne terapije.

Tablica 16 pokazuje događaje krvarenja u ključnom ispitivanju RE-MEDY koje ispituje prevenciju DVT-a i PE-a. Pojedini događaji krvarenja (MBE-i/CRBE-i (engl. *major bleeding events/clinically relevant bleeding events*); svako krvarenje) bili su značajno manji na nominalnoj alfa-razini od 5 % u bolesnika koji su primali dabigatraneteksilat u usporedbi s bolesnicima koji su primali varfarin.

Tablica 16: Događaji krvarenja u ispitivanju RE-MEDY koje je ispitalo prevenciju DVT-a i PE-a

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno	Varfarin	Omjer hazarda naspram varfarina (interval pouzdanosti 95 %)
Liječeni bolesnici	1430	1426	
Događaji velikog krvarenja	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakranijalno krvarenje	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	ne može se izračunati*
Veliko GI krvarenje	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	ne može se izračunati*
Po život opasno krvarenje	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	ne može se izračunati*
Događaj velikog krvarenja / klinički značajna krvarenja	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Sva krvarenja	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Sva GI krvarenja	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

* Omjer hazarda ne može se procijeniti jer nema događaja niti u jednoj kohorti/jednom liječenju

Tablica 17 pokazuje događaje krvarenja u ključnom ispitivanju RE-SONATE koje je ispitalo prevenciju DVT-a i PE-a. Stopa kombinacije MBE/CRBE-a i stopa svakog krvarenja bila je značajno niža na nominalnoj alfa-razini od 5 % u bolesnika na placebu u usporedbi s bolesnicima na dabigatraneteksilatu

Tablica 17: Događaji krvarenja u ispitivanju RE-SONATE koje je ispitalo prevenciju DVT-a i PE-a

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Omjer hazarda naspram placeba (interval pouzdanosti 95 %)
Liječeni bolesnici	684	659	
Događaji velikog krvarenja	2 (0,3 %)	0	ne može se izračunati*
Intrakranijalno krvarenje	0	0	ne može se

			izračunati*
Veliko GI krvarenje	2 (0,3 %)	0	ne može se izračunati*
Po život opasno krvarenje	0	0	ne može se izračunati*
Događaj velikog krvarenja / klinički značajna krvarenja	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Sva krvarenja	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Sva GI krvarenja	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

***** Omjer hazarda ne može se procijeniti jer nema događaja niti u jednoj terapijskoj skupini

Agranulocitoza i neutropenija

Agranulocitoza i neutropenija prijavljene su vrlo rijetko tijekom razdoblja nakon odobrenja dabigatraneteksilata. Budući da su nuspojave prijavljene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet iz populacije nepouzdane veličine, nije moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost. Prijavljena stopa je bila procijenjena na 7 događaja na 1 milijun bolesnik-godina za agranulocitozu te 5 događaja na 1 milijun bolesnik-godina za neutropeniju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost dabigatraneteksilata u liječenju VTE-a i prevenciji rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika bila je ispitivana u dva ispitivanja faze III (DIVERSITY i 1160.108). Ukupno je 328 pedijatrijskih bolesnika bilo liječeno dabigatraneteksilatom. Bolesnici su primili formulaciju dabigatraneteksilata prikladnu za njihovu dob i u dozama koje su bile prilagođene njihovoj dobi i tjelesnoj težini.

Općenito se očekuje da je sigurnosni profil u djece isti kao u odraslih.

U ukupno 26 % pedijatrijskih bolesnika liječenih dabigatraneteksilatom za VTE i za prevenciju rekurentnog VTE-a javile su se nuspojave.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 18 prikazuje nuspojave identificirane u ispitivanjima liječenja VTE-a i prevencije rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika. Poredane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, uz sljedeću konvenciju: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 18: Nuspojave

	Učestalost
Klasifikacija organskog sustava / preporučeni pojam	***Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika***
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Anemija	Često
Sniženi hemoglobin	Manje često
Trombocitopenija	Često

Sniženi hematokrit	Manje često
Neutropenija	Manje često
Agranulocitoza	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	
Preosjetljivost na lijek	Manje često
Osip	Često
Pruritus	Manje često
Anafilaktička reakcija	Nepoznato
Angioedem	Nepoznato
Urtikarija	Često
Bronhospazam	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	
Intrakranijalno krvarenje	Manje često
Krvožilni poremećaji	
Haematom	Često
Krvarenje	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Epistaksa	Često
Hemoptiza	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	
Gastrointestinalno krvarenje	Manje često
Bol u abdomenu	Manje često
Proljev	Često
Dispepsija	Često
Mučnina	Često
Rektalno krvarenje	Manje često
Hemoroidalno krvarenje	Nepoznato
Gastrointestinalni ulkus, uključujući ezofagealni ulkus	Nepoznato
Gastroezofagitis	Manje često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Često
Povraćanje	Često
Disfagija	Manje često
Poremećaji jetre i žuči	
Poremećena jetrena funkcija / poremećeni rezultati testa jetrene funkcije	Nepoznato
Povišena alanin-aminotransferaza	Manje često
Povišena aspartat-aminotransferaza	Manje često

Povišeni jetreni enzimi	Često
Hiperbilirubinemija	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Krvarenje kože	Manje često
Alopecija	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Hemartroza	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Genitourološko krvarenje, uključujući hematuriju	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Krvarenje na mjestu primjene injekcije	Nepoznato
Krvarenje na mjestu uvođenja katetera	Nepoznato
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Krvarenje iz traume	Manje često
Krvarenje na mjestu incizije	Nepoznato

Pojave krvarenja

U dva ispitivanja faze III za indikaciju liječenja VTE-a i prevencije rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika, ukupno je 7 bolesnika (2,1 %) imalo događaj velikog krvarenja, 5 bolesnika (1,5 %) je imalo klinički značajan događaj ne-velikog krvarenja, a 75 bolesnika (22,9 %) je imalo događaj manjeg krvarenja. Učestalost krvarenja ukupno je bila viša u skupini najstarije dobi (12 do < 18 godina: 28,6 %) nego u skupinama mlađe dobi (rođenje do < 2 godine: 23,3 %; 2 do < 12 godina: 16,2 %). Veliko ili teško krvarenje, bez obzira na mjesto, može dovesti do onesposobljavajućih, opasnih po život ili čak smrtnih ishoda.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
Internetska stranica: www.halmed.hr.

4.9. Predoziranje

Doze dabigatraneteksilata iznad preporučenih izlažu bolesnika povećanom riziku od krvarenja.

U slučaju sumnje na predoziranje, testovi koagulacije mogu pomoći u određivanju rizika od krvarenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Kalibrirani kvantitativni dTT test ili ponovljena mjerenja dTT omogućuju predviđanje vremena do kojeg će se postići određene koncentracije dabigatrana u plazmi (vidjeti dio 5.1). To vrijedi i za situacije u kojima su uvedene neke dodatne mjere liječenja, primjerice dijaliza.

Pretjerana antikoagulacija može zahtijevati prekid liječenja dabigatraneteksilatom. S obzirom da se dabigatran izlučuje uglavnom putem bubrega, mora se održavati odgovarajuća diureza. S obzirom da je vezanje na proteine nisko, dabigatran se može dijalizirati; kliničko iskustvo o učincima dijalize u slučaju predoziranja je ograničeno (vidjeti dio 5.2).

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja

U slučaju hemoragičkih komplikacija, liječenje dabigatraneteksilatom mora se prekinuti, a izvor krvarenja treba ispitati. Ovisno o kliničkoj situaciji, potrebno je provesti suportivno liječenje, kao što su kirurška hemostaza ili nadoknada volumena krvi, prema odluci nadležnog liječnika.

Za odrasle bolesnike u situacijama u kojima je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana dostupan je specifičan antagonist (idarucizumab) koji antagonizira farmakodinamički učinak dabigatrana. Nije ustanovljena djelotvornost i sigurnost idarucizumaba u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

U obzir se mogu uzeti koncentrati koagulacijskih faktora (aktivirani ili neaktivirani) ili rekombinantni faktor VIIa. Postoje određeni eksperimentalni dokazi koji idu u prilog ulozi ovih lijekova u poništavanju antikoagulacijskog učinka dabigatrana, ali podaci o njihovim pozitivnim učincima u 22 kliničkom okruženju te također o mogućem riziku povratka (rebound) tromboembolije su vrlo ograničeni. Testovi koagulacije mogu biti nepouzdani nakon primjene predloženih koncentrata koagulacijskih faktora. Potreban je oprez u interpretaciji spomenutih testova. Potrebno je uzeti u obzir primjenu koncentrata trombocita u slučajevima prisutne trombocitopenije ili primjene antitrombocitnih lijekova dugog djelovanja. Svako simptomatsko liječenje se pruža u skladu s liječničkom procjenom.

Zavisno od lokalne dostupnosti, potrebno je posavjetovati se sa specijalistom za koagulaciju u slučaju velikih krvarenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotik, direktni inhibitori trombina, ATK oznaka: B01AE07.

Mehanizam djelovanja

Dabigatraneteksilat je mala molekula, predlijek, koji ne pokazuje nikakvu farmakološku aktivnost. Nakon peroralne primjene, dabigatraneteksilat se brzo apsorbira i pretvara u dabigatran putem hidrolize katalizirane esterazom u plazmi i u jetri. Dabigatran, glavni aktivni sastojak u plazmi, je snažan, kompetitivan, reverzibilan, direktni inhibitor trombina. S obzirom da trombin (serin proteaza) omogućava konverziju fibrinogena u fibrin tijekom koagulacijske kaskade, njegova inhibicija sprječava razvoj tromba. Dabigatran inhibira slobodni trombin, trombin vezan na fibrin i agregaciju trombocita induciranu trombinom.

Farmakodinamički učinci

In vivo i *ex vivo* ispitivanja na životinjama pokazala su antitrombotsku djelotvornost i antikoagulacijsku aktivnost dabigatrana nakon intravenske primjene te dabigatraneteksilata nakon peroralne primjene u raznim modelima tromboze.

Postoji jasna povezanost između koncentracije dabigatrana u plazmi i stupnja antikoagulacijskog učinka koja se temelji na ispitivanjima faze II. Dabigatran produljuje trombinsko vrijeme (TV), ECT i aPTV.

Kalibrirani kvantitativni razrijeđeni TV (dTT) test daje procjenu koncentracije dabigatrana u plazmi, koja se može usporediti s očekivanim koncentracijama dabigatrana u plazmi. Kada je rezultat koncentracija dabigatrana u plazmi kalibriranog dTT testa jednak ili ispod granice kvantifikacije, potrebno je razmotriti provedbu dodatnog testa koagulacije kao što je TV, ECT ili aPTV.

ECT može osigurati direktno mjerenje aktivnosti direktnih inhibitora trombina.

aPTV test se uvelike koristi i daje približnu indikaciju antikoagulacijskog intenziteta koji se postiže uz dabigatran. Međutim, aPTV test ima ograničenu osjetljivost te nije prikladan za precizno određivanje antikoagulacijskog učinka, posebice pri visokim koncentracijama dabigatrana u plazmi. Iako je potreban oprez u interpretaciji, visoke aPTV vrijednosti ukazuju na antikoagulaciju u bolesnika.

Općenito, može se smatrati da ove mjere antikoagulacijske aktivnosti mogu odražavati vrijednosti dabigatrana te mogu upućivati na ocjenu rizika od krvarenja, tj. kada prelaze 90. percentilu najnižih vrijednosti dabigatrana ili se test koagulacije, kao što je aPTV, mjeren pri najnižim koncentracijama (za aPTV prag vidjeti tablicu 6 u dijelu 4.4), smatra povezanim s povećanim rizikom od krvarenja.

Primarna prevencija VTE-a u ortopedskoj kirurgiji

Geometrijska srednja vrijednost vršne koncentracije dabigatrana u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (nakon 3. dana primjene), mjerena oko 2 sata nakon primjene 220 mg dabigatraneteksilata, bila je 70,8 ng/ml, s rasponom od 35,2-162 ng/ml (percentilni raspon 25.-75.). Geometrijska srednja najniža vrijednost koncentracije dabigatrana, mjerena na kraju intervala doziranja (tj. 24 sata nakon doze dabigatrana od 220 mg), bila je u prosjeku 22,0 ng/ml, s rasponom od 13,0-35,7 ng/ml (percentilni raspon 25.-75.).

U ispitivanju provedenom isključivo na bolesnicima s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina, CrCl 30-50 ml/min) liječenim dabigatraneteksilatom 150 mg jedanput dnevno, geometrijska srednja najniža vrijednost koncentracije dabigatrana mjerena na kraju intervala doziranja bila je u prosjeku 47,5 ng/ml, s rasponom 29,6-72,2 ng/ml (percentilni raspon 25.-75.).

U bolesnika liječenih radi prevencije VTE-a nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena s 220 mg dabigatraneteksilata jedanput dnevno,

- 90. percentila koncentracija dabigatrana u plazmi bila je 67 ng/ml, mjereno pri kraju intervala doziranja (20-28 sati nakon prethodne doze) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9),
- 90. percentila aPTV-a pri kraju intervala doziranja (20-28 sati nakon prethodne doze) bila je 51 sekunda, što je 1,3 puta od gornje granice normale.

ECT nije mjeren u bolesnika liječenih radi prevencije VTE-a nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena s 220 mg dabigatraneteksilata jedanput dnevno.

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora (prevencija MU i SE kod AF)

Geometrijska srednja vrijednost vršne koncentracije dabigatrana u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, mjerena oko 2 sata nakon primjene 150 mg dabigatraneteksilata dvaput dnevno, bila je 175 ng/ml, s interkvartilnim rasponom 117-275 ng/ml (percentilni raspon 25.-75.). Geometrijska srednja vrijednost najniže koncentracije dabigatrana, mjerena pri minimalnim vrijednostima ujutro, na kraju intervala doziranja (tj. 12 sati nakon večernje doze 150 mg dabigatrana), bila je, u prosjeku, 91,0 ng/ml, s interkvartilnim rasponom 61,0-143 ng/ml (percentilni raspon 25.-75.).

Za bolesnike s NVAF-om liječene radi prevencije moždanog udara i sistemske embolije s 150 mg dabigastraneteksilata dvaput dnevno,

- 90. percentila koncentracija dabigatrana u plazmi, mjereno pri kraju intervala doziranja (10-16 sati nakon prethodne doze), bila je oko 200 ng/ml,
- ECT pri kraju intervala doziranja (10-16 sati nakon prethodne doze), povišen za oko 3 puta od gornje granice normale, odnosi se na primijećenu 90. percentilu ECT produljenja od 103 sekunde,
- aPTV omjer veći od 2 puta od gornje granice normale (aPTV produljenje od oko 80 sekundi), pri kraju intervala doziranja (10-16 sati nakon prethodne doze) odražava 90. percentilu opservacija.

Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba (DVT/PE)

U bolesnika koji se liječe zbog DVT i PE s 150 mg dabigatraneteksilata dvaput dnevno, geometrijska srednja vrijednost najniže koncentracije dabigatrana, mjerena unutar 10-16 sati nakon primjene doze, pri kraju intervala doziranja (tj. 12 sati nakon večernje doze 150 mg dabigatrana), bio je 59,7 ng/ml, s rasponom od 38,6-94,5 ng/ml (raspon 25.-75. percentile). Za liječenje DVT-a i PE-a dabigatraneteksilatom 150 mg dvaput dnevno,

- 90. percentila koncentracije dabigatrana u plazmi mjerene pri kraju intervala doziranja (10-16 sati nakon prethodne doze) bila je oko 146 ng/ml,
- ECT pri kraju intervala doziranja (10-16 sati nakon prethodne doze) povišen za oko 2,3 puta u usporedbi s početnom vrijednošću odnosi se na opservaciju 90. percentile ECT produljenja od 74 sekundi,
- 90. percentila aPTT pri kraju intervala doziranja (10-16 sati nakon prethodne doze) bila je 62 sekunde, što bi bilo 1,8 puta više u usporedbi s početnom vrijednošću.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike koji se liječe radi prevencije rekurentnog DVT-a i PE-a s 150 mg dabigatraneteksilata dvaput dnevno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Etničko porijeklo

Nisu primijećene klinički relevantne etničke razlike u populaciji bolesnika bijelaca, AfroAmerikanaca, Hispanaca, Japanaca ili Kineza.

Klinička ispitivanja profilakse VTE-a nakon velikog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze zgloba

U 2 velika, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja za potvrđivanje doze provedena u paralelnim skupinama, bolesnici koji su bili podvrgnuti velikom elektivnom ortopedskom zahvatu (jedno za ugradnju endoproteze koljena i jedno za ugradnju endoproteze kuka), primili su dabigatraneteksilat u dozi od 75 mg ili 110 mg unutar 1-4 sata nakon zahvata, nakon čega je slijedila primjena u dozi od 150 mg ili 220 mg jedanput dnevno, uz osiguranu hemostazu ili enoksaparin u dozi od 40 mg na dan prije kirurškog zahvata i nakon toga svakodnevno. U ispitivanju pod nazivom RE-MODEL (ugradnja endoproteze koljena) liječenje je trajalo 6-10 dana, a u ispitivanju pod nazivom RE-NOVATE (ugradnja endoproteze kuka) 28-35 dana. Ukupno je bilo liječeno 2076 bolesnika (koljeno) i 3494 (kuk).

Kompozit svih VTE-a (uključujući plućnu emboliju (PE), proksimalnu i distalnu duboku vensku trombozu (DVT), bez obzira jesu li bile simptomatske ili asimptomatske, otkrivene rutinskom venografijom) te smrtnost bilo kojeg uzroka činili su primarni ishod u oba ispitivanja. Kompozit teških VTE-a (uključujući PE i proksimalnu DVT, bez obzira jesu li bile simptomatske ili asimptomatske, otkrivene rutinskom venografijom) te smrtnost povezana s VTE-om činili su sekundarni ishod koji je smatran klinički značajnijim.
Rezultati oba ispitivanja pokazali su da antitrombotički učinci dabigatraneteksilata u dozi od 220 mg i 150 mg statistički nisu inferiorni učinku enoksaparina na ukupni VTE i smrtnost svih uzroka. Točkovna procjena incidencije teškog VTE-a i smrtnosti povezane s VTE-om uz dozu od 150 mg bila je neznatno lošija nego uz enoksaparin (tablica 19). Bolji rezultati su primijećeni uz dozu od 220 mg pri kojoj je točkovna procjena teškog VTE-a bila neznatno bolja nego uz enoksaparin (tablica 19).

Klinička ispitivanja provedena su na populaciji bolesnika srednje dobi > 65 godina.
Nije bilo razlike u podacima o djelotvornosti i sigurnosti između muškaraca i žena u kliničkim ispitivanjima faze 3.

U ispitivanoj populaciji bolesnika RE-MODEL i RE-NOVATE ispitivanja (5539 liječenih bolesnika), 51 % je imalo popratnu hipertenziju, 9 % popratni dijabetes, 9 % popratnu koronarnu arterijsku bolest i 20 % je imalo u povijesti bolesti vensku insuficijenciju. Niti jedna od ovih bolesti nije pokazala utjecaj na učinke dabigatrana u prevenciji VTE-a ili stope krvarenja.

Podaci za teške VTE i smrtnost povezanu s VTE-om bili su sukladni podacima za primarni ishod djelotvornosti te su prikazani u tablici 19.

Podaci za ukupne VTE i sve uzroke smrtnosti (primarni ishod) prikazani su u tablici 20.

Podaci o pojavnosti velikih krvarenja prikazani su u tablici 21 u nastavku.

Tablica 19: Analiza teških VTE-a i smrtnosti povezane s VTE-om tijekom razdoblja liječenja u ispitivanjima RE-MODEL i RE-NOVATE kod ortopedskih kirurških zahvata

Ispitivanje	Dabigatraneteksilat 220 mg jedanput dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg jednaput dnevno	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kuk)			
Br.	909	888	917
Incidencije (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3.9)
Omjer hazarda u odnosu na enoksaparin	0,78	1,09	
95 % CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (koljeno)			
Br.	506	527	511
Incidencije (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3.5)
Omjer hazarda u odnosu na enoksaparin	0,73	1,08	
95 % CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tablica 20: Analiza ukupnih VTE-a i i svih uzroka smrtnosti tijekom razdoblja liječenja u ispitivanjima RE-NOVATE i RE-MODEL kod ortopedskih kirurških zahvata

Ispitivanje	Dabigatraneteksilat 220 mg jedanput dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg jedanput dnevno	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kuk)			
Br.	880	874	897
Incidencije (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Omjer hazarda u odnosu na enoksaparin	0,9	1,28	
95 % CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (koljeno)			
Br.	503	526	512
Incidencije (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Omjer hazarda u odnosu na enoksaparin	0,97	1,07	
95 % CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tablica 21: Pojave velikih krvarenja u ispitivanjima RE-MODEL i RE-NOVATE prema načinu liječenja

Ispitivanje	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kuk)			
Broj liječenih bolesnika	1146	1163	1154
Broj događaja velikih krvarenja N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koljeno)			
Broj liječenih bolesnika	679	703	694
Broj događaja velikih krvarenja N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora

Klinički dokaz djelotvornosti dabigatraneteksilata potječe iz ispitivanja RE-LY (Randomizirana ocjena dugotrajne antikoagulacijske terapije – Randomised Evaluation of Long–term anticoagulant therapy) multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog ispitivanja na paralelnim skupinama, s dvije, dvostruko slijepe doze dabigatraneteksilata (110 mg i 150 mg dvaput dnevno) u usporedbi s otvorenim ispitivanjem varfarina u bolesnika s fibrilacijom atrija i umjerenim do visokim rizikom od moždanog udara i sistemske embolije. Primarni cilj ovog ispitivanja bio je odrediti je li dabigatraneteksilat neinferioran varfarinu u pogledu smanjenja pojave moždanog udara i sistemske embolije kao kompozitnog ishoda. Statistička superiornost također je bila analizirana.

U ispitivanju RE-LY ukupno je randomizirano 18 113 bolesnika, srednje dobi 71,5 godina, sa srednjom vrijednošću CHADS2 skorova od 2,1. Skupinu bolesnika je sačinjavalo 64 % muškaraca, 70 % bijelaca i 16 % Azijaca. Za bolesnike randomizirane na varfarin, aritmetička sredina postotka vremena u terapijskom rasponu (TTR) (INR 2-3) iznosila je 64,4 % (medijan TTR je iznosio 67 %).

Ispitivanje RE-LY pokazalo je da je dabigatraneteksilat, u dozi od 110 mg dvaput dnevno, neinferioran varfarinu u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u ispitanika s fibrilacijom atrija te da je rizik ICH, ukupnog krvarenja i velikog krvarenja niži. Doza od 150 mg dvaput dnevno značajno smanjuje rizik od ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara, vaskularne smrti, ICH i ukupnog krvarenja u usporedbi s varfarinom. Stope velikog krvarenja uz ovu dozu bile su usporedive s varfarinom. Stope infarkta miokarda bile su neznatno povišene uz dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno i 150 mg dvaput dnevno u usporedbi s varfarinom (omjer hazarda 1,29; p = 0,0929 i omjer hazarda 1,27; p = 0,1240). S poboljšanjem praćenja INR-a, korist dabigatraneteksilata u usporedbi s varfarinom se smanjuje.

Tablice 22-24 sažimaju detalje ključnih rezultata za ukupnu populaciju:

Tablica 22: Analiza prve pojave moždanog udara ili sistemske embolije (primarna mjera ishoda) tijekom ispitivanja RE-LY

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno	Varfarin
Randomizirani ispitanici	6015	6076	6022
Moždani udar i/ili			

sistemska embolija			
Incidencije (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-vrijednost superiornosti	p=0,2721	p=0,0001	

% se odnosi na godišnju stopu događaja

Tablica 23: Analiza prve pojave ishemijskih ili hemoragijskih moždanih udara tijekom ispitivanja RE-LY

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno	Varfarin
Randomizirani ispitanici	6015	6076	6022
Moždani udar			
Incidencije (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-vrijednost	0,3553	0,0001	
Sistemska embolija			
Incidencije (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-vrijednost	0,3099	0,1582	
Ishemijski moždani udar			
Incidencije (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-vrijednost	0,3138	0,0351	
Hemoragijski moždani udar			
Incidencije (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-vrijednost	0,0001	< 0,0001	

% odnosi se na godišnju stopu događaja

Tablica 24: Analiza svih uzroka i kardiovaskularnog preživljenja tijekom ispitivanja RE-LY

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno	Varfarin
Randomizirani ispitanici	6015	6076	6022
Smrtnost svih uzroka			
Incidencije (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-vrijednost	0,1308	0,0517	
Vaskularna smrtnost			
Incidencije (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-vrijednost	0,2081	0,0430	

% se odnosi na godišnju stopu događaja

Tablice 25-26 sažimaju rezultate s obzirom na primarne ishode djelotvornosti i sigurnosti u relevantnim podskupinama:

Za primarnu mjeru ishoda kod moždanog udara ili sistemske embolije nisu identificirane podskupine (tj. Dob, težina, spol, bubrežna funkcija, etnička pripadnost, itd.) s različitim omjerom rizika u usporedbi s varfarinom.

Tablica 25: Omjer hazarda i 95 % CI za moždani udar/sistemsku emboliju po podskupinama

Ishodna točka	Dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno naspram varfarina	Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno naspram varfarina
Dob (godine)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ i < 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 ≤ i < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ i < 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)

Za primarni ishod sigurnosti - veliko krvarenje - postojala je interakcija učinka liječenja i dobi. Relativni rizik od krvarenja uz dabigatran u usporedbi s varfarinom se povećao s dobi. Relativni rizik bio je najviši u bolesnika s ≥ 75 godina starosti. Istodobna primjena antitrombotika, ASK-a, ili klopidogrela približno udvostručuje stope događaja velikih krvarenja i uz dabigatraneteksilat i varfarin. Nije bilo značajnih interakcija učinaka liječenja s podskupinama bubrežne funkcije i CHADS2 skora

Tablica 26: Omjer hazarda i 95 % CI za velika krvarenja po podskupinama

Ishodna točka	Dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno naspram varfarina	Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno naspram varfarina
Dob (godine)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ i < 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 ≤ i < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ i < 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)
Primjena ASK-e	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Primjena klopidogrela	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Dugoročni, multicentrični produžetak liječenja dabigatranom u bolesnika s fibrilacijom atrija koji su završili ispitivanje RE-LY)

Produžetak ispitivanja RE-LY (RELY-ABLE) pružio je dodatne sigurnosne informacije za kohortu bolesnika koja je nastavila primati jednaku dozu dabigatraneteksilata kao onu koja im je bila određena u ispitivanju RE-LY. Bolesnici su bili pogodni za ispitivanje RELY-ABLE ako nisu trajno prekinuli primjenu ispitivanog lijeka u trenutku zaključnog posjeta u sklopu ispitivanja RE-LY. Uključeni bolesnici nastavili su primati jednaku dvostruko slijepu dozu dabigatraneteksilata koja im je nasumično dodijeljena u ispitivanju RE-LY, u trajanju do 43 mjeseca razdoblja praćenja nakon ispitivanja RE-LY (ukupno srednje razdoblje praćenja za RE-LY + RELY-ABLE 4,5 godine). Uključeno je 5897 bolesnika, koji su predstavljali 49 % bolesnika prvotno nasumično odabranih za primanje dabigatraneteksilata u ispitivanju RE-LY te 86 % bolesnika koji su bili pogodni za ispitivanje RELY-ABLE.

Tijekom dodatne 2,5 godine liječenja u ispitivanju RELY-ABLE, uz maksimalnu izloženost dulju od 6 godina (ukupna izloženost u RE-LY + RELY-ABLE), dugoročan sigurnosni profil dabigatraneteksilata potvrđen je za obje ispitivane doze, 110 mg dvaput dnevno i 150 mg dvaput dnevno. Nisu primijećeni novi podaci u vezi sigurnosti. Stope ishoda, uključujući veliko krvarenje i druge događaje krvarenja, odgovarale su onima zapaženim u ispitivanju RE-LY.

Podaci iz neintervencijskih ispitivanja

Neintervencijsko ispitivanje (GLORIA-AF) prospektivno je prikupilo (u svojoj drugoj fazi) podatke o sigurnosti i učinkovitosti dabigatraneteksilata u stvarnoj primjeni u novodijagnosticiranih bolesnika s NVAF-om. Ispitivanje je uključilo 4859 bolesnika na dabigatraneteksilatu (55 % njih bilo je liječeno dozom od 150 mg dvaput dnevno, 43 % njih bilo je liječeno dozom od 110 mg dvaput dnevno, 2 % njih bilo je liječeno dozom od 75 mg dvaput dnevno). Bolesnici su bili praćeni tijekom 2 godine. Srednja vrijednost CHADS2 i HAS-BLED skorova bila je 1,9 odnosno 1,2. Srednja vrijednost vremena praćenja tijekom terapije bila je 18,3 mjeseci. Veliko krvarenje javilo se u 0,97 na 100 bolesnik-godina. Životno opasno krvarenje bilo je zabilježeno u 0,46 na 100 bolesnik-godina, intrakranijalno krvarenje u 0,17 na 100 bolesnik-godina i gastrointestinalno krvarenje u 0,60 na 100 bolesnik-godina. Moždani udar nastao je u 0,65 na 100 bolesnik-godina.

Povrh toga, u neintervencijskom ispitivanju [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] u više od 134 000 starijih bolesnika s NVAF-om u Sjedinjenim Američkim Državama (što je rezultiralo s vremenom praćenja od više od 37 500 bolesnik-godina tijekom terapije) dabigatraneteksilat (84 % bolesnika liječenih dozom od 150 mg dvaput dnevno, 16 % bolesnika liječenih dozom od 75 mg dvaput dnevno) bio je povezan sa smanjenim rizikom od ishemijskog moždanog udara (omjer hazarda 0,80, 95 %-tni interval pouzdanosti [CI] 0,67-0,96), intrakranijalnog krvarenja (omjer hazarda 0,34, CI 0,26-0,46) i smrtnosti (omjer hazarda 0,86, CI 0,77-0,96) te je bio povezan s povećanim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja (omjer hazarda 1,28, CI 1,14-1,44) u usporedbi s varfarinom. Za veliko krvarenje nije bila pronađena razlika (omjer hazarda 0,97, CI 0,88-1,07).

Ta opažanja u situaciji stvarne primjene odgovaraju profilu sigurnosti i djelotvornosti dabigatraneteksilata ustanovljenom za ovu indikaciju u ispitivanju RE-LY.

Bolesnici koji su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) s ugradnjom stenta

Prospektivno, randomizirano, otvoreno ispitivanje (faze IIIb) s maskiranim ishodom (PROBE) za procjenu dvojne terapije dabigatraneteksilatom (110 mg ili 150 mg dvaput dnevno) plus klopidogrel ili tikagrelor (antagonisti receptora P2Y12) naspram trojne terapije varfarinom (prilagođenom INR-u 2,0-3,0) plus klopidogrel ili tikagrelor i ASK bilo je provedeno u 2725 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji su bilo podvrgnuti zahvatu PCI s ugradnjom stenta (RE-DUAL PCI). Bolesnici su bili randominizirani u skupinu koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg dvaput dnevno, skupinu koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 150 mg dvaput dnevno ili skupinu koja je primala trojnu terapiju varfarinom. Stariji bolesnici izvan Sjedinjenih Američkih Država (u dobi ≥ 80 godina za sve države, ≥ 70 godina za Japan) nasumično su bili dodijeljeni u skupinu koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg ili skupinu koja je primala trojnu terapiju varfarinom. Primarna mjera ishoda je bila kombinirana i uključivala je velika krvarenja na temelju definicije ISTH-a ili klinički značajan događaj ne-velikog krvarenja.

Incidencija primarne mjere ishoda je bila 15,4 % (151 bolesnik) u skupini koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg u usporedbi s 26,9 % (264 bolesnika) u skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,52; 95 % CI 0,42; 0,63; P < 0,0001 za neinferiornost i P < 0,0001 za superiornost) te 20,2 % (154 bolesnika) u skupini koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 150 mg u usporedbi s 25,7 % (196 bolesnika) u odgovarajućoj skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,72; 95 % CI 0,58; 0,88; P < 0,0001 za neinferiornost i P = 0,002 za superiornost). U deskriptivnoj analizi, događaji velikog krvarenja prema TIMI-ju (engl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*, tromboliza u infarktu miokarda) bili su rjeđi u obje skupine koje su primale dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom u odnosu na skupinu koja je primala trojnu terapiju varfarinom: 14 događaja (1,4 %) u skupini koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg u usporedbi s 37 događaja (3,8 %) u skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,37; 95 % CI 0,20; 0,68; P = 0,002) i 16 događaja (2,1 %) u skupini koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 150 mg u usporedbi s 30 događaja (3,9 %) u odgovarajućoj skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom HR 0,51; 95 % CI 0,28; 0,93; P = 0,03). Obje skupine koje su primale dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom imale su niže stope intrakranijalnog krvarenja od odgovarajuće skupine koja je primala trojnu terapiju varfarinom: 3 događaja (0,3 %) u skupini koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg u usporedbi s 10 događaja (1,0 %) u skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,30; 95 % CI 0,08; 1,07; P = 0,06) i 1 događaj (0,1 %) u skupini koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 150 mg u usporedbi s 8 događaja (1,0 %) u odgovarajućoj skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,12; 95 % CI 0,02; 0,98; P = 0,047). Incidencija mjere kompozitnog ishoda djelotvornosti u vidu smrti, tromboembolijskih događaja (infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija) ili neplanirane revaskularizacije kao mjere kompozitnog ishoda djelotvornosti u združene dvije skupine koje su primale dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom bila je neinferiorna onoj u skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom (13,7 % naspram 13,4 %; HR 1,04; 95 % CI: 0,84; 1,29; P = 0,0047 za neinferiornost). Nije bilo statističkih razlika u pojedinačnim komponentama mjera ishoda djelotvornosti između bilo koje od skupina koje su primale dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom i skupine koja je primala trojnu terapiju varfarinom.

Ovo je ispitivanje pokazalo da je dvojna terapija dabigatraneteksilatom i antagonistom receptora P2Y12 značajno snizila rizik od krvarenja naspram trojne terapije varfarinom uz neinferiornost za kompozitni ishod u tromboembolijskim događajima u bolesnika s fibrilacijom atrija koji su bili podvrgnuti zahvatu PCI s ugradnjom stenta.

Liječenje DVT-a i PE-a kod odraslih osoba (liječenje DVT/PE-a)

Djelotvornost i sigurnost su ispitivane u RE-COVER i RE-COVER II, dvama multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, repliciranim ispitivanjima paralelnih skupina. Ova ispitivanja uspoređivala su dabigatraneteksilat (150 mg dvaput dnevno) s varfarinom (ciljni INR 2,0-3,0) u bolesnika s akutnim DVT-om i/ili PE-om. Primarni cilj ovih ispitivanja bio je odrediti je li dabigatraneteksilat neinferioran varfarinu u smanjenju pojavnosti primarne mjere ishoda koja je bila kompozitna i sastojala se od rekurentnog simptomatskog DVT-a i/ili PE-a i povezanih smrti unutar razdoblja liječenja u trajanju od 6 mjeseci.
U združenim ispitivanjima RE-COVER i RE-COVER II, ukupno je randomizirano 5153 bolesnika, a 5107 ih je liječeno.

Trajanje liječenja fiksnom dozom dabigatrana bilo je 174,0 dana bez praćenja koagulacije. Za bolesnike randomizirane na varfarin, medijan vremena u terapijskom rasponu (INR 2,0 do 3,0) bio je 60,6 %.

Ispitivanja su pokazala da liječenje dabigatraneteksilatom 150 mg dvaput dnevno nije bilo inferiorno liječenju varfarinom (granica neinferiornosti za RE-COVER i RE-COVER II: 3,6 za razliku rizika i 2,75 za omjer hazarda).

Tablica 27: Analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti (VTE je kompozit DVT-a i/ili PE-a) do kraja razdoblja nakon liječenja za združena ispitivanja RE-COVER i RE-COVER II

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno	Varfarin
Liječeni bolesnici	2553	2554
Rekurentni simptomatski VTE i smrt povezana s VTE-om	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Omjer hazarda naspram varfarina (interval pouzdanosti 95 %)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti		
Rekurentni simptomatski VTE i smrti svih uzroka	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
Interval pouzdanosti 95 %	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomatski DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
Interval pouzdanosti 95 %	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomatski PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
Interval pouzdanosti 95 %	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Smrti povezane s VTE-om	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
Interval pouzdanosti 95 %	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Smrti svih uzroka	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Interval pouzdanosti 95 %	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Prevencija rekurentne DVT-a i PE-a u odraslih (prevencija DVT/PE-a)

Dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja paralelnih skupina provedena su na bolesnicima koji su prethodno bili liječeni antikoagulacijskom terapijom. RE-MEDY, varfarinom kontrolirano ispitivanje, je uključivalo bolesnike koji su se već liječili 3 do 12 mjeseci s potrebom daljnjeg antikoagulacijskog liječenja a RE-SONATE, placebom kontrolirano ispitivanje, je uključivalo bolesnike koji su se već liječili 6 do 18 mjeseci antagonistima vitamina K.

Cilj ispitivanja RE-MEDY bio je usporediti sigurnost i djelotvornost peroralnog dabigatraneteksilata (150 mg dvaput dnevno) s varfarinom (ciljni INR 2,0-3,0) u dugotrajnom liječenju i prevenciji rekurentnog, simptomatskog DVT-a i/ili PE-a. Ukupno je bilo randomizirano 2866 bolesnika, a 2856 bolesnika je bilo liječeno. Trajanje liječenja dabigatraneteksilatom variralo je od 6 do 36 mjeseci (medijan 534,0 dana). Za bolesnike randomizirane na varfarin, medijan vremena u terapijskom rasponu (INR 2,0-3,0) bio je 64,9 %.

RE-MEDY je pokazao da liječenje dabigatraneteksilatom 150 mg dvaput dnevno nije bilo inferiorno varfarinu (granica neinferiornosti: 2,85 za omjer hazarda i 2,8 za razliku hazarda).

Tablica 28: Analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti (VTE je kompozit DVT-a i/ili PE-a) do kraja razdoblja nakon liječenja za ispitivanje RE-MEDY

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno	Varfarin
Liječeni bolesnici	1430	1426
Rekurentni simptomatski VTE i smrt povezana s VTE-om	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Omjer hazarda naspram varfarina (interval pouzdanosti 95 %)	1,44 (0,78; 2,64)	
Granica neinferiornosti	2,85	
Bolesnici s događajem nakon 18 mjeseci	22	17
Kumulativni rizik nakon 18 mjeseci (%)	1,7	1,4
Razlika rizika naspram varfarina (%)	0,4	
Interval pouzdanosti 95 %		
Granica neinferiornosti	2,8	
Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti		
Rekurentni simptomatski VTE i smrti svih uzroka	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
Interval pouzdanosti 95 %	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomatski DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
Interval pouzdanosti 95 %	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Simptomatski PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
Interval pouzdanosti 95 %	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Smrti povezane s VTE-om	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Interval pouzdanosti 95 %	0,00; 0,39	0,00; 0,39

Smrti svih uzroka	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
Interval pouzdanosti 95 %	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cilj ispitivanja RE-SONATE bio je ocijeniti superiornost dabigatraneteksilata u odnosu na placebo radi prevencije rekurentnog simptomatskog DVT-a i/ili PE-a u bolesnika koji su već završili 6 do 18 mjeseci liječenja VKA-om. Ciljana terapija bila je primjena dabigatraneteksilata 150 mg dvaput dnevno u trajanju od 6 mjeseci bez potrebe za praćenjem.

RE-SONATE je pokazao da je dabigatraneteksilat bio superioran placebu u prevenciji rekurentnih simptomatskih događaja DVT/PE-a uključujući neobjašnjene smrti, sa smanjenjem rizika s 5,6 % na 0,4 % (smanjenje relativnog rizika 92 % temeljeno na omjeru hazarda) tijekom razdoblja liječenja ($p < 0,0001$). Sve sekundarne analize kao i analize osjetljivosti primarne mjere ishoda i svih sekundarnih mjera ishoda pokazale su superiornost dabigatraneteksilata u odnosu na placebo.

Ispitivanje je uključivalo opservacijsko razdoblje praćenja u trajanju 12 mjeseci nakon završetka liječenja. Nakon prekida primjene ispitivanog lijeka, učinak se održao do kraja razdoblja praćenja, što ukazuje da je učinak dabigatraneteksilata iz početnog liječenja bio zadržan. Nije bio primijećen povratni učinak. Na kraju praćenja, stopa VTE događaja u bolesnika liječenih dabigatraneteksilatom bila je 6,9 % naspram 10,7 % u skupini na placebu (omjer hazarda 0,61 (95 % CI 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tablica 29: Analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti (VTE je kompozit DVT-a i/ili PE-a) do kraja razdoblja nakon liječenja za ispitivanje RE-SONATE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno	Placebo
Liječeni bolesnici	681	662
Rekurentni simptomatski VTE i povezane smrti	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Omjer hazarda naspram placeba (interval pouzdanosti 95 %)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-vrijednost za superiornost	< 0,0001	
Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti		
Rekurentni simptomatski VTE i smrti svih uzroka	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Interval pouzdanosti 95 %	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomatski DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
Interval pouzdanosti 95 %	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomatski PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
Interval pouzdanosti 95 %	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Smrti povezane s VTE-om	0 (0)	0 (0)
Inteval pouzdanosti 95 %	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Neobjašenjene smrti	0 (0)	2 (0,3 %)
Interval pouzdanosti 95 %	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Smrti svih uzroka	0 (0)	2 (0,3 %)

Interval pouzdanosti 95 %	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klinička ispitivanja prevencije tromboembolije u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima

U ispitivanju faze II, dabigatraneteksilat i varfarin ispitani su u ukupno 252 bolesnika koji su bili nedavno podvrgnuti kirurškom zahvatu ugradnje mehaničkog zaliska (tj. u sklopu aktualne hospitalizacije) kao i u bolesnika koji su prošli postupak ugradnje mehaničkog srčanog zaliska prije više od tri mjeseca. Primijećeno je više slučajeva tromboembolijskih događaja (uglavnom moždani udari i simptomatska/asimptomatska tromboza umjetnog zaliska) te više događaja krvarenja uz dabigatraneteksilat nego uz varfarin. U bolesnika u ranom postoperativnom razdoblju veliko krvarenje manifestiralo se uglavnom u obliku hemoragijskih perikardijalnih efuzija, osobito u bolesnika koji su počeli s primjenom dabigatraneteksilata u ranoj fazi (tj. 3. dan) nakon kirurškog zahvata ugradnje umjetnog srčanog zaliska (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja profilakse VTE-a nakon velikog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze zgloba
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više čimbenika rizika

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja dabigatraneteksilata u svim podskupinama pedijatrijske populacije za indikaciju primarne prevencije VTE-a u bolesnika koji su bili podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena i za indikaciju prevencije moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s NVAF-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika

Ispitivanje DIVERSITY bilo je provedeno kako bi se prikazala djelotvornost i sigurnost dabigatraneteksilata u usporedbi sa standardnim liječenjem VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti. Ispitivanje je bilo osmišljeno kao otvoreno, randomizirano ispitivanje neinferiornosti paralelnih skupina. Uključeni bolesnici bili su randomizirani sukladno shemi 2:1 u jednu od skupina s formulacijom prikladnom za njihovu dob (kapsule, obložene granule ili oralna otopina) dabigatraneteksilata (doze prilagođene dobi i tjelesnoj težini) ili u skupinu standardnog liječenja koje je obuhvaćalo niskomolekularni heparin (LMWH) ili antagoniste vitamina K (VKA) ili fondaparinuks (1 bolesnik u dobi od 12 godina). Primarna mjera ishoda bila je kompozitna mjera ishoda kod bolesnika s potpunim nestankom tromba, izostankom rekurentnog VTE-a i izostankom smrtnosti povezane s VTE-om. Kriteriji isključenja uključivali su aktivni meningitis, encefalitis i intrakranijalni apsces.
Ukupno je 267 bolesnika bilo randomizirano. Od toga je 176 bolesnika bilo liječeno dabigatraneteksilatom, a 90 bolesnika standardnim liječenjem (1 randomiziran bolesnik nije bio liječen). 168 bolesnika bilo je u dobi od 12 do manje od 18 godina, 64 bolesnika 2 do manje od 12 godina, a 35 bolesnika je bilo mlađe od 2 godine.
Od 267 randomiziranih bolesnika, 81 bolesnik (45,8 %) u skupini dabigatraneteksilata i 38 bolesnika (42,2 %) u skupini sa standardnim liječenjem, ispunjavalo je kriterije kompozitne primarne mjere ishoda (potpuni nestanak tromba, izostanak rekurentnog VTE-a i izostanak smrtnosti povezane s VTE-om). Odgovarajuća stopa razlike pokazala je neinferiornost dabigatraneteksilata u odnosu na standardno liječenje. Dosljedni rezultati također su općenito bili uočeni u svim podskupinama: nije bilo značajnih razlika u učinku liječenja za podskupine prema dobi, spolu, regiji i prisutnosti određenih čimbenika rizika. Za 3 različite dobne stratifikacije, udjeli bolesnika koji su ispunjavali primarnu mjeru ishoda djelotvornosti bili su u skupini dabigatraneteksilata i skupini standardnog liječenja 13/22 (59,1 %) i 7/13 (53,8 %) za bolesnike od rođenja do < 2 godine, 21/43 (48,8 %) i 12/21 (57,1 %) za bolesnike u dobi od 2 do < 12 godina te 47/112 (42,0 %) i 19/56 (33,9 %) za bolesnike u dobi od 12 < 18 godina.

Pojavnost velikih krvarenja bila je prijavljena za 4 bolesnika (2,3 %) u skupini dabigatraneteksilata i 2 bolesnika (2,2 %) u skupini standardnog liječenja. Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu do prvog događaja velikog krvarenja. Trideset i osam bolesnika (21,6 %) u skupini dabigatraneteksilata i 22 bolesnika (24,4 %) u skupini standardnog liječenja imalo je pojavnost nekog događaja krvarenja, većina njih je bila kategorizirana kao manje krvarenje. Kombinirana mjera ishoda pojavnosti događaja velikog krvarenja ili klinički značajnog nevelikog krvarenja (tijekom liječenja) bila je prijavljena za 6 (3,4 %) bolesnika u skupini dabigatraneteksilata i 3 (3,3 %) bolesnika u skupini standardnog liječenja.

Otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III s jednom skupinom prospektivne kohorte (1160.108) provedeno je radi procjene sigurnosti primjene dabigatraneteksilata za prevenciju rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina. Bolesnici koji su trebali daljnju antikoagulaciju zbog prisutnosti kliničkog čimbenika rizika nakon završetka početnog liječenja za potvrđeni VTE (u trajanju od najmanje 3 mjeseca) ili nakon završetka ispitivanja DIVERSITY imali su dopuštenje da budu uključeni u ispitivanje.
Pogodni bolesnici primali su dabigatraneteksilat u formulaciji prikladnoj za njihovu dob (kapsule, obložene granule ili oralnu otopinu) i u dozi prilagođenoj njihovoj dobi i tjelesnoj težini sve dok nisu nestali klinički čimbenici rizika ili u trajanju od maksimalno 12 mjeseci. Primarne mjere ishoda ispitivanja uključivale su ponovnu pojavu VTE-a, događaje velikog i manjeg krvarenja te smrtnost (ukupnu i povezanu s trombotskim ili tromboembolijskim događajima) u 6. i 12. mjesecu. O događajima ishoda odlučivalo je neovisno zaslijepljeno povjerenstvo za prosudbu ishoda.
Ukupno je 214 bolesnika ušlo u ispitivanje; od toga 162 bolesnika u dobnoj stratifikaciji 1 (u dobi od 12 do manje od 18 godina), 43 bolesnika u dobnoj stratifikaciji 2 (u dobi od 2 do manje od 12 godina) i 9 bolesnika u dobnoj stratifikaciji 3 (u dobi od rođenja do manje od 2 godine). Tijekom razdoblja liječenja, 3 bolesnika (1,4 %) imalo je potvrđenu pojavnost rekurentnog VTE-a unutar prvih 12 mjeseci nakon početka liječenja. Potvrđena pojavnost krvarenja tijekom razdoblja liječenja bila je prijavljena je za 48 bolesnika (22,5 %) unutar prvih 12 mjeseci. Većina događaja bili su manja krvarenja. U 3 bolesnika (1,4 %) javila se potvrđena pojavnost događaja velikog krvarenja unutar prvih 12 mjeseci. Za 3 bolesnika (1,4 %) prijavljena je potvrđena pojavnost klinički relevantnog ne-velikog unutar prvih 12 mjeseci. Tijekom liječenja nije bilo smrtnih slučajeva. Tijekom razdoblja liječenja, u 3 bolesnika (1,4 %) razvio se posttrombotski sindrom (PTS) ili pogoršanje PTS-a unutar prvih 12 mjeseci.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene, dabigatraneteksilat brzo se i potpuno pretvara u dabigatran, aktivan oblik u plazmi. Cijepanje predlijeka dabigatraneteksilata, putem hidrolize katalizirane esterazom, u aktivni dabigatran je dominantna metabolička reakcija. Apsolutna bioraspoloživost dabigatrana nakon peroralne primjene dabigatraneteksilata je oko 6,5 %. Nakon peroralne primjene dabigatraneteksilata u zdravih dobrovoljaca, farmakokinetički profil dabigatrana u plazmi karakteriziran je naglim povećanjem koncentracija u plazmi s C_{max} postignutim u roku 0,5 i 2,0 sata nakon primjene

Apsorpcija

Ispitivanje postoperativne apsorpcije dabigatraneteksilata, 1-3 sata nakon zahvata, pokazalo je relativno sporu apsorpciju u usporedbi s onom u zdravih dobrovoljaca, s uravnoteženim profilom koncentracija-vrijeme, bez visokih vršnih koncentracija u plazmi. Vršne koncetracije u plazmi postižu se 6 sati nakon primjene u postoperativnom razdoblju, uslijed doprinosa faktora poput učinaka anestezije, gastrointestinalne pareze i samog zahvata, nezavisno od formulacije oralnog lijeka. Pokazalo se, u daljnjem ispitivanju, da je usporena i odgođena apsorpcija obično prisutna samo na dan zahvata. Sljedećih dana apsorpcija dabigatrana je brza, s najvišim koncentracijama u plazmi postignutim 2 sata nakon primjene lijeka.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost dabigatraneteksilata, ali odgađa vrijeme do postizanja vršnih koncentracija u plazmi za 2 sata.

C_{max} i AUC bile su proporcionalne dozi.

Oralna bioraspoloživost može se povećati za 75 % nakon jednokratne doze i 37 % pri stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s referentnom formulacijom u kapsuli kada se pelete uzimaju bez hidroksipropilmetilcelulozne (HPMC) ovojnice kapsule. Stoga, integritet HPMC kapsula uvijek mora biti sačuvan u kliničkoj primjeni kako bi se izbjeglo neželjeno povećanje bioraspoloživosti dabigatraneteksilata (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Opažen je nizak (34-35 %), o koncentraciji neovisan, stupanj vezivanja dabigatrana za proteine ljudske plazme. Volumen distribucije dabigatrana od 60-70 l prelazi volumen ukupne tjelesne tekućine i ukazuje na umjerenu raspodjelu dabigatrana u tkiva.
Biotransformacija

Metabolizam i ekskrecija dabigatrana ispitivani su nakon jednokratne intravenske doze radioaktivno označenog dabigatrana u zdravih muških ispitanika. Nakon intravenske doze, radioaktivnost vezana za dabigatran eliminirana je primarno urinom (85 %). Stolicom je izlučeno 6 % primijenjene doze. Tijekom 168 sati, nakon doze, ukupno je izlučeno 88-94 % primijenjene radioaktivnosti. Dabigatran je podložan konjugaciji kojom nastaju farmakološki aktivni acilglukuronidi. Postoje četiri pozicijska izomera,1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglukuronid, svaki odgovara za manje od 10 % ukupnog dabigatrana u plazmi. Tragovi drugih metabolita mogli su se naći samo uz visoko osjetljive analitičke metode. Dabigatran se eliminira primarno u nepromijenjenom obliku u urinu, brzinom od oko 100 ml/min, što odgovara brzini glomerularne filtracije.

Eliminacija

Koncentracije dabigatrana u plazmi pokazale su biekseponencijalno smanjenje, sa srednjim terminalnim poluvijekom od 11 sati u zdravih starijih osoba. Nakon višestrukih doza opažen je terminalni poluvijek od oko 12-14 sati. Poluvijek nije ovisio o dozi. Poluvijek se produljuje ako je bubrežna funkcija oštećena sukladno prikazanom u tablici 30.

Posebne populacije

Insuficijencija bubrega
U ispitivanjima faze I izloženost (AUC) dabigatranu nakon peroralne primjene dabigatraneteksilata je oko 2,7 puta veća u odraslih dobrovoljaca s umjerenom insuficijencijom bubrega (CrCL između 30 i 50 ml/min) nego u osoba bez insuficijencije bubrega.

Kod malog broja odraslih dobrovoljaca s teškom insuficijencijom bubrega (CrCL 10-30 ml/min), izloženost (AUC) dabigatranu bila je oko 6 puta veća, a poluvijek je bio oko 2 puta dulji nego u populaciji bez insuficijencije bubrega (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Tablica 30: Poluvijek dabigatrana u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Brzina glomerularne filtracije (CrCL) [ml/min]	Geometrijska srednja vrijednost (gCV %; raspon) poluvijeka [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)

Osim toga, izloženost dabigatranu (pri najnižoj i vršnoj koncentraciji) bila je procijenjena u prospektivnom, otvorenom, randomiziranom, farmakokinetičkom ispitivanju u bolesnika s

nevalvularnom fibrilacijom atrija (engl. *non valvular atrial fibrillation*, NVAF) i teškim oštećenjem bubrega (definiranim kao klirens kreatinina [CrCl] 15-30 ml/min) koji su primali dabigatraneteksilat u dozi od 75 mg dvaput dnevno. Ovaj režim doveo je do geometrijske srednje vrijednosti najniže koncentracije od 155 ng/ml (gCV od 76,9 %), izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze i geometrijske srednje vrijednosti vršne koncentracije od 202 ng/ml (gCV od 70,6 %) izmjerene dva sata nakon primjene zadnje doze.

Klirens dabigatrana hemodijalizom ispitivan je u 7 odraslih bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) bez fibrilacije atrija. Dijaliza je provedena brzinom protoka dijalizata od 700 ml/min, u trajanju od četiri sata, te brzinom protoka krvi od bilo 200 ml/min ili 350-390 ml/min. To je rezultiralo uklanjanjem 50 % odnosno 60 % koncentracija dabigatrana. Količina tvari koja se očisti dijalizom proporcionalna je brzini protoka krvi do brzine protoka od 300 ml/min. Antikoagulacijska aktivnost dabigatrana se smanjila sa sniženjem koncentracija u plazmi, a postupak nije utjecao na farmakokinetički/farmakodinamički odnos (PK/PD).

Medijan CrCL u ispitivanju RE-LY bio je 68,4 ml/min. Gotovo polovina (45,8 %) ispitanika u ispitivanju RE-LY imala je CrCL > 50-< 80 ml/min. Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCL između 30 i 50 ml/min) imali su prosječno 2,29 puta i 1,81 puta više koncentracije dabigatrana u plazmi prije i poslije doziranja u usporedbi s bolesnicima bez oštećenja bubrega (CrCL ≥ 80 ml/min).

Medijan CrCL u ispitivanju RE-COVER bio je 100,4 ml/min. 21,7 % bolesnika imalo je blago oštećenje bubrega (CrCL > 50-< 80 ml/min) i 4,5 % bolesnika imalo je umjereno oštećenje bubrega (CrCL između 30 i 50 ml/min). Bolesnici s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega imali su, pri stanju dinamičke ravnoteže, prosječno 1,8 puta odnosno 3,6 puta više koncentracije dabigatrana u plazmi prije doziranja, u usporedbi s bolesnicima s CrCL > 80 ml/min. Slične vrijednosti za CrCL pronađene su i u ispitivanju RE-COVER II.

Medijani CrCL u ispitivanjima RE-MEDY i RE-SONATE bili su 99,0 ml/min, odnosno 99,7 ml/min. 22,9 % i 22,5 % bolesnika imalo je CrCL > 50-< 80 ml/min, a 4,1 % i 4,8 % imalo je CrCL između 30 i 50 ml/min u ispitivanjima RE-MEDY i RE-SONATE.

Stariji bolesnici

Posebna farmakokinetička ispitivanja faze I u starijih ispitanika pokazala su porast u AUC od 40 do 60 % i porast Cmax veći od 25 % u usporedbi s mladim ispitanicima. Učinak dobi na izloženost dabigatranu potvrđen je u ispitivanju RE-LY, s oko 31 % višim najnižim koncentracijama u bolesnika ≥ 75 godina i za oko 22 % manjim najnižim vrijednostima u bolesnika < 65 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi između 65 i 75 godina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje jetre

Nisu primijećene promjene izloženosti dabigatranu u 12 odraslih ispitanika s umjerenom insuficijencijom jetre (Child Pugh B) u usporedbi s 12 kontrolnih ispitanika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tjelesna težina

Najniže koncentracije dabigatrana bile su oko 20 % niže u odraslih bolesnika s tjelesnom težinom > 100 kg u usporedbi s 50-100 kg. Većina (80,8 %) ispitanika bila je u kategoriji ≥ 50 kg i < 100 kg bez jasno vidljivih razlika u pogledu koncentracija dabigatrana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Kliničko iskustvo s odraslim bolesnicima < 50 kg je ograničeno.

Spol

Izloženost djelatnoj tvari u ispitivanjima primarne prevencije VTE-a u ženskih bolesnica je oko 40 % do 50 % veće te se ne preporučuje prilagodba doze. U bolesnika s fibrilacijom atrija žene su imale u

prosjeku 30 % više vrijednosti najniže koncentracije kao i koncentracije nakon doziranja. Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Etničko porijeklo

Nisu primijećene klinički relevantne međuetničke razlike u skupinama bolesnika bijelaca, Afro-Amerikanaca, Hispanaca, Japanaca, ili Kineza, s obzirom na farmakokinetiku i farmakodinamiku dabigatrana.

Pedijatrijska populacija

Peroralna primjena dabigatraneteksilata sukladno algoritmu doziranja definiranom u protokolu rezultirala je izloženošću unutar raspona opaženog u odraslih s DVT-om/PE-om. Na temelju skupne 29 analize farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja DIVERSITY i 1160.108, opažene geometrijske srednje vrijednosti najniže izloženosti bile su 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml odnosno 99,1 ng/ml u skupinama pedijatrijskih bolesnika s VTE-om od 0 do < 2 godine, 2 do < 12 godina odnosno 12 do < 18 godina.

Farmakokinetičke interakcije

In vitro ispitivanja interakcija nisu pokazala inhibiciju ili indukciju osnovnih izoenzima citokroma P450. To je potvrđeno in vivo ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca, u kojih nisu uočene interakcije dabigatrana i sljedećih djelatnih tvari: atorvastatina (CYP3A4), digoksina (interakcija P-gp prijenosnika) i diklofenaka (CYP2C9).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Učinci primjećeni u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bili su uzrokovani pretjeranim farmakodinamičkim učinkom dabigatrana.

Učinak na žensku plodnost primijećen je u obliku smanjenja implantacija te porasta predimplantacijskih gubitaka pri 70 mg/kg (5-struko veća razina izloženosti nego u plazmi bolesnika). Pri dozama koje su bile toksične za ženke (5 do 10-struko veća razina izloženosti nego u plazmi bolesnika), primijećeni su smanjenje težine tijela fetusa i njegove vijabilnosti, zajedno s porastom fetalnih promjena na štakorima i kunićima. U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju, zabilježen je porast fetalne smrtnosti pri dozama toksičnim za ženke (doza koja odgovara 4-struko većoj razini izloženosti u plazmi od one zabilježene u bolesnika).

U ispitivanju juvenilne toksičnosti provedenoj na štakorima Han Wistar, smrtnost je bila povezana s događajima krvarenja pri sličnim izloženostima kod kojih je bilo zabilježeno krvarenje na odraslim životinjama. I kod odraslih i kod juvenilnih štakora smatra se da je smrtnost bila povezana s pretjeranom farmakološkom aktivnošću dabigatrana u kombinaciji s djelovanjem mehaničkih sila tijekom doziranja i rukovanja. Podaci ispitivanja juvenilne toksičnosti nisu ukazali ni na povećanu osjetljivost u toksičnosti niti na bilo koju toksičnost specifičnu za juvenilne životinje.

U ispitivanjima doživotne toksičnosti na štakorima i miševima nije bilo dokaza tumorogenog potencijala dabigatrana pri maksimalnim dozama do 200 mg/kg.

Dabigatran, aktivni dio dabigatraneteksilatmesilata, zadržava se u okolišu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule
tartaratna kiselina (E334)
akacija
hipromeloza 2910
dimetikon 350
talk
hidroksipropilceluloza

Ovojnica kapsule
karagenan
kalijev klorid
titanijev dioksid (E171)
hipromeloza 2910
FD&C blue 2/indigo carmine (E-132)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Perforirani aluminijski/OPA-ALU-PVC blisteri s jediničnim dozama 1 x 10 tvrdih kapsula. Jedna kutija sadržil 10, 30 ili 60 tvrdih kapsula.

Višestruko pakiranje koje sadrži 3 pakiranja sa 60 tvrdih kapsula (180 tvrdih kapsula). Svako pojedino pakiranje višestrukog pakiranja sadrži 6 perforiranih aluminij/OPA-ALU-PVC blistera s jediničnim dozama 1 x 10 tvrdih kapsula.
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja sa 50 tvrdih kapsula (100 tvrdih kapsula). Svako pojedino pakiranje višestrukog pakiranja sadrži 5 perforiranih aluminij/OPA-ALU-PVC blistera s jediničnim dozama 1 x 10 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Prilikom uzimanja tvrdih kapsula iz blister pakiranja, potrebno je slijediti sljedeće upute:
- Pojedinačni blister potrebno je otkinuti od blister pločice duž perforacijske linije
- Stražnju foliju potrebno je odvojiti te se kapusla može izvaditi
- Tvrde kapsule ne smiju se gurati kroz blister foliju
- Blister folija smije se odvojiti tek kada je potrebno uzeti kapsulu

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o.
Hercegovačka 14
10000 Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-215792103

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. siječnja 2024.
Datum posljednje obnove odobrenja:/

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/ -