

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Trazentix, 75 mg, kapsule, tvrde

INN: dabigatraneteksilat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 75 mg dabigatraneteksilata (u obliku dabigatraneteksilat-mesilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Kapsule, tvrde bele do skoro bele boje, veličine „2“ (dužine približno 18 mm) napunjene skoro belim do bleđožutim peletama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primarna prevencija venskih tromboembolijskih događaja (engl. *venous thromboembolic events*, VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka ili totalne zamene kolena.

Terapija VTE i prevencija rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 8 godina ili starijih (mlađih od 18 godina).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lek Trazentix kapsule se mogu primeniti kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 8 godina ili starijih koji mogu progutati cele kapsule.

Dozu navedenu u odgovarajućoj tabeli za doziranje u pedijatrijskoj populaciji potrebno je propisati na osnovu telesne mase i uzrasta deteta.

Primarna prevencija venske tromboembolije u ortopedskoj hirurgiji

Preporučene doze dabigatraneteksilata i trajanje terapije kod primarne prevencije venske tromboembolije u ortopedskoj hirurgiji prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1: Preporučene doze i trajanje terapije kod primarne prevencije venske tromboembolije u ortopedskoj hirurgiji

	Početak terapije na dan hirurškog zahvata 1-4 sata nakon završetka hirurškog zahvata	Doza održavanja počevši od prvog dana nakon hirurškog zahvata	Trajanje primene doze održavanja
Pacijenti nakon elektivnog hirurškog zahvata totalne zamene kolena	jedna kapsula dabigatraneteksilata od 110 mg	220 mg dabigatraneteksilata uzetog jednom dnevno u vidu 2 kapsule od 110 mg	10 dana
Pacijenti nakon elektivnog hirurškog zahvata totalne zamene kuka			28-35 dana
<u>Preporučeno smanjenje doze</u>			
Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina, CrCL 30-50 ml/min)	jedna kapsula dabigatraneteksilata od 75 mg	150 mg dabigatraneteksilata uzetog jednom dnevno u vidu 2 kapsule od 75 mg	10 dana (hirurški zahvat totalne zamene kolena) ili 28-35 dana (hirurški zahvat totalne zamene kuka)
Pacijenti koji istovremeno primaju verapamil*, amjodaron, hinidin			
Pacijenti starosti 75 godina ili stariji			

*Za pacijente sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega koji se istovremeno leče verapamilom videti „Posebne populacije“.

Kod oba tipa hirurškog zahvata, ako nije postignuta hemostaza početak terapije treba odložiti. Ako terapija ne počne da se primenjuje na dan hirurškog zahvata, tada je treba započeti sa 2 kapsule jednom dnevno.

Procena funkcije bubrega pre i tokom terapije dabigatraneteksilatom

Kod svih pacijenata, a posebno kod starijih osoba (>75 godina), jer oštećenje funkcije bubrega može biti često u ovoj starosnoj grupi:

- Funkciju bubrega treba procenjivati izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCL) pre započinjanja terapije dabigatraneteksilatom da bi se isključili pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (tj. CrCL < 30 ml/min) (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).
- Funkciju bubrega treba procenjivati i kada se sumnja na slabljenje funkcije bubrega tokom terapije (npr. hipovolemija, dehidracija, istovremena primena određenih lekova).

Za procenu funkcije bubrega (CrCL u ml/min) koristi se metoda *Cockcroft-Gault*.

Propuštena doza

Preporučuje se da se nastavi terapija preostalim dnevnim dozama dabigatraneteksilata u isto vreme sledećeg dana.

Ne treba uzimati duplu dozu da bi se nadoknadile pojedinačne propuštene doze.

Prekid primene dabigatraneteksilata

Terapija dabigatraneteksilatom se ne sme prekidati bez saveta lekara. Pacijente treba posavetovati da se obrate ordinirajućem lekaru ako se pojave gastrointestinalni simptomi kao što je dispepsija (videti odeljak 4.8).

Promena terapije

Prelazak sa terapije dabigatraneteksilatom na parenteralni antikoagulans:

Preporučuje se da se sačeka 24 sata po uzimanju poslednje doze pre nego što se pređe sa dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans (videti odeljak 4.5).

Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulansom na dabigatraneteksilat:

Treba prekinuti terapiju parenteralnim antikoagulansom i početi terapiju dabigatraneteksilatom 0-2 sata pre vremena predviđenog za sledeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuirane terapije (npr. intravenski nefrakcionisani heparin, NFH) (videti odeljak 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Terapija dabigatraneteksilatom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL < 30 ml/min) je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30-50 ml/min), preporučuje se smanjenje doze (videti Tabelu 1 u prethodnom delu teksta i odeljke 4.4 i 5.1).

Istovremena primena dabigatraneteksilata sa blagim do umerenim inhibitorima P-glikoproteina (P-gp), tj. amiodaronom, hinidinom ili verapamilom

Doziranje treba smanjiti kako je prikazano u Tabeli 1 (videti takođe odeljke 4.4 i 4.5). U toj situaciji dabigatraneteksilat i ove lekove treba uzimati u isto vreme.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega koji istovremeno primaju verapamil, treba razmotriti smanjenje doze dabigatraneteksilata na 75 mg dnevno (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Starije osobe

Kod starijih pacijenata koji imaju > 75 godina, preporučuje se smanjenje doze (videti Tabelu 1 u prethodnom delu teksta i odeljke 4.4 i 5.1).

Telesna masa

Postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata sa telesnom masom < 50 kg ili > 110 kg pri primeni preporučenog doziranja. Imajući u vidu raspoložive kliničke i farmakokinetičke podatke, nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2), ali se preporučuje pažljivo kliničko praćenje (videti odeljak 4.4).

Pol

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primene dabigatraneteksilata u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji primarna prevencija venske tromboembolije kod pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka ili totalne zamene kolena.

Terapija VTE i prevencija rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata

Terapiju VTE kod pedijatrijskih pacijenata potrebno je započeti nakon terapije parenteralnim antikoagulansom u trajanju od najmanje 5 dana. Za prevenciju rekurentnog VTE terapiju je potrebno započeti nakon prethodne terapije.

Dabigatraneteksilat kapsule potrebno je uzimati dva puta dnevno, jednu dozu ujutro i jednu dozu uveče, približno u isto vreme svakog dana. Potrebno je da interval doziranja bude što je moguće bliže periodu od 12 sati.

Preporučena doza dabigatraneteksilat kapsula se zasniva na telesnoj masi i uzrastu pacijenta, kao što je prikazano u Tabeli 2. Kako se terapija nastavlja, dozu treba prilagoditi prema telesnoj masi i uzrastu. Za kombinacije telesne mase i uzrasta koje nisu navedene u tabeli doziranja, ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Tabela 2: Pojedinačne i ukupne dnevne doze dabigatraneteksilata u miligramima (mg) prema telesnoj masi pacijenta u kilogramima (kg) i uzrastu u godinama

Kombinacija telesna masa/uzrast		Pojedinačna doza u mg	Ukupna dnevna doza u mg
Telesna masa u kg	Uzrast 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
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

Pojedinačne doze za koje su potrebne kombinacije više od jedne kapsule:

300 mg: dve 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 dve kapsule od 75 mg

220 mg: dve 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 dve kapsule od 75 mg

Procena funkcije bubrega pre i tokom terapije

Pre započinjanja terapije, potrebno je odrediti procenjenu brzinu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) primenom *Schwartz*-ove formule (proveriti u lokalnoj nadležnoj laboratoriji koja se metoda koristi za procenu kreatinina).

Terapija dabigatraneteksilatom kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju eGFR < 50 ml/min/1,73 m² je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Pacijenti sa eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² treba da primaju dozu prema Tabeli 2.

Tokom terapije, potrebno je proceniti funkciju bubrega u određenim kliničkim situacijama kada se sumnja na mogućnost smanjenja ili pogoršanja funkcije bubrega (kao kod hipovolemije, dehidracije i kod istovremene primene određenih lekova, itd.).

Trajanje primene

Trajanje terapije treba prilagoditi individualnim potrebama na osnovu procene odnosa koristi i rizika.

Propuštena doza

Zaboravljena doza dabigatraneteksilata se još uvek može uzeti do 6 sati pre sledeće planirane doze prema rasporedu doziranja. Ako je preostalo vreme do sledeće planirane doze kraće od 6 sati, propuštena doza se preskače. Nikad se ne sme uzeti dupla doza da bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze.

Prekid primene dabigatraneteksilata

Terapija dabigatraneteksilatom se ne sme prekidati bez saveta lekara. Pacijente ili njihove negovatelje treba uputiti da se obrate nadležnom lekaru ako se kod pacijenta razviju gastrointestinalni simptomi, kao što je dispepsija (videti odeljak 4.8).

Promena terapije

Prelazak sa dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans:

Preporučuje se da se sačeka 12 sati nakon uzimanja poslednje doze, pre nego što se pređe sa dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans (videti odeljak 4.5).

Prelazak sa parenteralnog antikoagulansa na dabigatraneteksilat:

Potrebno je prekinuti primenu parenteralnog antikoagulansa i započeti terapiju dabigatraneteksilatom 0-2 sata pre vremena predviđenog za sledeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuirane terapije (npr. intravenski nefrakcionisani heparin (NFH)) (videti odeljak 4.5).

Prelazak sa dabigatraneteksilata na antagoniste vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA):

Pacijenti treba da započnu primenu VKA 3 dana pre prekida primene dabigatraneteksilata.

Budući da dabigatraneteksilat može uticati na vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalised ratio*, INR), INR će bolje odražavati dejstvo VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primene dabigatraneteksilata. Do tada, potreban je oprez u interpretaciji INR vrednosti.

Prelazak sa VKA na dabigatraneteksilat:

Primenu VKA treba prekinuti. Dabigatraneteksilat se može dati čim vrednost INR bude < 2,0.

Način primene

Ovaj lek namenjen je za oralnu upotrebu.

Kapsule se mogu uzeti sa hranom ili bez hrane. Kapsule treba da progutati cele sa čašom vode kako bi se olakšalo njihovo dospevanje do želuca.

Pacijente treba uputiti da ne otvaraju kapsulu, jer to može da poveća rizik od krvarenja (videti odeljke 5.2 i 6.6).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCL < 30 ml/min) kod odraslih pacijenata.
- Vrednost eGFR < 50 ml/min/1,73 m² kod pedijatrijskih pacijenata.
- Aktivno, klinički značajno krvarenje.
- Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje. Ovo može uključivati trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavni hiruški zahvati na mozgu, kičmenoj moždini ili očima, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili suspektne ezofagealne

varikse, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne poremećaje.

- Istovremena terapija bilo kojim drugim antikoagulansom npr. nefrakcionisanim heparinom (NFH), niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, apiksaban itd.) izuzev u specifičnim okolnostima. To su prelazak sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju (videti odeljak 4.2), kada se NFH primenjuje u dozi koja je neophodna za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera ili kada se NFH daje tokom kateterske ablacije zbog atrijalne fibrilacije (videti odeljak 4.5).
- Oštećenje funkcije jetre ili bolest jetre koje može da ima uticaj na preživljavanje pacijenta.
- Istovremena terapija sledećim snažnim P-gp inhibitorima: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir (videti odeljak 4.5);
- Prisustvo veštačkih srčanih zalistaka kod kojih je potrebna antikoagulantna terapija (videti odeljak 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi

Rizik od krvarenja

Dabigatraneteksilat treba da se primenjuje sa oprezom u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja ili kada se istovremeno koriste lekovi koji utiču na hemostazu putem inhibicije agregacije trombocita. Krvarenje može da se pojavi na bilo kom mestu tokom terapije. Neobjašnjeno smanjenje vrednosti hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog pritiska zahteva nalaženje mesta krvarenja.

Kod odraslih pacijenata, u situacijama životno ugrožavajućeg ili nekontrolisanog krvarenja, kada je potrebno brzo poništavanje antikoagulantnog dejstva dabigatrana, dostupan je specifičan antagonist idarucizumab. Nije ustanovljena efikasnost i bezbednost idarucizumaba kod pedijatrijskih pacijenata. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran. Za odrasle pacijente druge moguće opcije su sveža puna krv ili sveža smrznuta plazma, koncentracije faktora koagulacije (aktivirani ili neaktivirani), rekombinantni faktor VIIa ili koncentracije trombocita (videti takođe odeljak 4.9).

Upotreba inhibitora agregacije trombocita kao što su klopidogrel i acetilsalicilna kiselina (ASK) ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), kao i prisustvo ezofagitisa, gastritisa ili gastroezofagealnog refluksa povećavaju rizik od gastrointestinalnog (GI) krvarenja.

Faktori rizika

U Tabeli 3 su prikazani faktori koji mogu da povećaju rizik od krvarenja.

Tabela 3: Faktori koji mogu da povećaju rizik od krvarenja

	Faktor rizika
Farmakodinamski i farmakokinetički faktori	Starost ≥ 75 godina
Faktori koji povećavaju koncentraciju dabigatrana u plazmi	<p><u>Značajni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Umereno oštećenje funkcije bubrega kod odraslih pacijenata (30-50 ml/min CrCL) • Snažni P-gp inhibitori (videti odeljke 4.3 i 4.5) • Istovremena primena blagih do umerenih P-gp inhibitora (npr. amjodaron, verapamil, hinidin i tikagrelor; videti odeljak 4.5) <p><u>Manje značajni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mala telesna masa (< 50 kg) kod odraslih pacijenata
Farmakodinamske interakcije (videti odeljak 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASK i drugi inhibitori agregacije trombocita kao što je klopidogrel

	<ul style="list-style-type: none"> • NSAIL • SSRI ili SNRI • Ostali lekovi koji mogu negativno uticati na hemostazu
Bolesti/procedure sa posebnim rizicima od krvarenja	<ul style="list-style-type: none"> • Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije • Trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita • Nedavna biopsija ili teža trauma • Bakterijski endokarditis • Ezofagitis, gastritis ili gastroezofagealni refluks

Podaci za odrasle pacijente telesne mase < 50 kg su ograničeni (videti odeljak 5.2).

Istovremena primena dabigatraneteksilata i P-gp inhibitora nije ispitana kod pedijatrijskih pacijenata, ali može povećati rizik od krvarenja (videti odeljak 4.5).

Mere opreza i otklanjanje rizika od krvarenja

Za lečenje komplikacija krvarenja, videti takođe odeljak 4.9.

Procena odnosa koristi i rizika

Prisustvo lezija, stanja, procedura i/ili farmakoloških terapija (kao što su NSAIL, inhibitori agregacije trombocita, SSRI i SNRI, videti odeljak 4.5) koji značajno povećavaju rizik od velikog krvarenja, zahteva pažljivu procenu odnosa koristi i rizika. Dabigatraneteksilat treba primeniti samo ako koristi prevazilaze rizike od krvarenja.

Za pedijatrijske pacijente sa faktorima rizika, uključujući pacijente sa aktivnim meningitisom, encefalitisom i intrakranijalnim apscesom, dostupni su ograničeni klinički podaci (videti odeljak 5.1). Kod tih pacijenata dabigatraneteksilat treba primeniti samo ako očekivana korist prevazilazi rizike od krvarenja.

Pažljivo kliničko praćenje

Preporučuje se pažljivo praćenje zbog znakova krvarenja ili anemije tokom trajanja terapije, posebno u slučaju kombinacije faktora rizika (videti prethodno navedenu Tabelu 3). Poseban oprez je potreban kada se dabigatraneteksilat primenjuje istovremeno sa verapamilom, amjodaronom, hinidinom ili klaritromicinom (P-gp inhibitori) i posebno u slučaju krvarenja, naročito kod pacijenta koji imaju smanjenu funkciju bubrega (videti odeljak 4.5).

Preporučuje se pažljivo praćenje zbog znakova krvarenja kod pacijenata koji istovremeno primaju NSAIL (videti odeljak 4.5).

Prekid primene dabigatraneteksilata

Pacijenti kod kojih dođe do razvoja akutne insuficijencije bubrega moraju da prekinu terapiju dabigatraneteksilatom (videti takođe odeljak 4.3).

Ukoliko dođe do teškog krvarenja, terapiju treba prekinuti i potražiti izvor krvarenja, a može se razmotriti i primena specifičnog antagoniste (idarucizumab) kod odraslih pacijenata. Nije ustanovljena efikasnost i bezbednost idarucizumaba kod pedijatrijskih pacijenata. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran.

Primena inhibitora protonske pumpe

Da bi se sprečilo gastrointestinalno krvarenje (GI) može se razmotriti primena inhibitora protonske pumpe (IPP). U slučaju pedijatrijskih pacijenata neophodno je pratiti lokalne preporuke za odobrene inhibitore protonske pumpe.

Laboratorijski parametri koagulacije

Iako lečenje ovim lekom generalno ne zahteva rutinsko praćenje antikoagulantnog dejstva, merenje antikoagulantnog efekta postignutog sa primenom dabigatrana može da bude od koristi kako bi se otkrila prevelika izloženost dabigatranu u prisustvu dodatnih faktora rizika.

Razblaženo trombinsko vreme (engl. *diluted thrombin time*, dTT), ekarinsko vreme zgrušavanja (engl. *ecarin clotting time*, ECT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) mogu dati korisne podatke, ali njihove rezultate treba tumačiti sa oprezom zbog varijabilnosti između testova (videti odeljak 5.1).

Test za internacionalni normalizovani odnos (engl. *international normalised ratio*, INR) je nepouzdan kod pacijenata koji primaju dabigatraneteksilat i prijavljivana su lažno pozitivna povećanja INR vrednosti. Zbog toga INR test ne treba sprovoditi.

U Tabeli 4 prikazane su granične vrednosti testova koagulacije kod odraslih pri najnižim koncentracijama (na kraju intervala doziranja) koje mogu da budu povezane sa povećanim rizikom od krvarenja. Odgovarajuće granične vrednosti za pedijatrijske pacijente nisu poznate (videti odeljak 5.1).

Tabela 4: Granične vrednosti testova koagulacije kod odraslih pacijenata pri najnižim koncentracijama koje mogu biti povezane sa povećanim rizikom od krvarenja

Test (na kraju intervala doziranja)	Granična vrednost
dTT [nanograma/ml]	> 67
ECT [x-puta povećane vrednosti od gornje granice normale]	Nema podataka
aPTT [x-puta povećane vrednosti od gornje granice normale]	> 1,3
INR	Ne treba sprovoditi

Primena fibrinolitika u terapiji akutnog ishemijskog moždanog udara

Primena fibrinolitika u terapiji akutnog ishemijskog moždanog udara se može razmotriti kod pacijenata čije vrednosti dTT, ECT ili aPTT ne prelaze gornju granicu normale (ULN) prema lokalnom referentnom opsegu.

Hirurške i druge intervencije

Pacijenti koji primaju dabigatraneteksilat i podvrgavaju se hirurškim ili drugim invazivnim procedurama imaju povećan rizik od krvarenja. Zbog toga, hirurške intervencije mogu da zahtevaju privremeni prekid primene dabigatraneteksilata.

Kada se terapija privremeno prekine zbog intervencije, potreban je oprez i praćenje antikoagulacije. Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega klirens dabigatrana može biti usporen (videti odeljak 5.2). Ovo treba uzeti u obzir unapred pre svake procedure. U takvim slučajevima test koagulacije (videti odeljke 4.4 i 5.1) može da pomogne da se utvrdi da li je hemostaza još uvek poremećena.

Hitni hirurški zahvati ili hitne procedure

Primenu dabigatraneteksilata potrebno je privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva, dostupan je specifičan antagonist za dabigatran (idarucizumab) kod odraslih pacijenata. Nije ustanovljena efikasnost i bezbednost idarucizumaba kod pedijatrijskih pacijenata. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran.

Poništenje terapije dabigatranom izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti. Terapija dabigatraneteksilatom može se ponovo započeti 24 sata nakon primene idarucizumaba ako je pacijent klinički stabilan i ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.

Subakutni hirurški zahvati/intervencije

Primenu dabigatraneteksilata potrebno je privremeno prekinuti. Hirurški zahvat/intervenciju je potrebno odložiti za najmanje 12 sati nakon poslednje doze, ako je to moguće. Ako se hirurški zahvat ne može odložiti, rizik od krvarenja može da se poveća. Potrebno je proceniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Elektivni hirurški zahvati

Primenu dabigatraneteksilata je potrebno prekinuti najmanje 24 sata pre invazivnih ili hirurških procedura, ako je to moguće. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog hirurškog zahvata u kome može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite prekid primene dabigatraneteksilata 2-4 dana pre hirurškog zahvata.

U Tabeli 5 dat je sažet prikaz pravila za prekid terapije pre invazivnih ili hirurških procedura kod odraslih pacijenata.

Tabela 5: Pravila za prekid terapije pre invazivnih ili hirurških procedura kod odraslih pacijenata

Funkcija bubrega (CrCL u ml/min)	Procenjeno poluvreme eliminacije (sati)	Primenu dabigatraneteksilata treba prekinuti pre elektivnog hirurškog zahvata	
		Visok rizik od krvarenja ili veliki hirurški zahvat	Standardni rizik
≥ 80	~13	2 dana pre	24 sata pre
≥ 50 - < 80	~15	2-3 dana pre	1-2 dana pre
≥ 30 - < 50	~18	4 dana pre	2-3 dana pre (> 48 sati)

Pravila prekida terapije pre invazivnih ili hirurških procedura za pedijatrijske pacijete sažeto su prikazana u Tabeli 6.

Tabela 6: Pravila za prekid terapije pre invazivnih ili hirurških procedura kod pedijatrijskih pacijenata

Funkcija bubrega (eGFR u ml/min/1,73m ²)	Prekinuti primenu dabigatrana pre elektivnog hirurškog zahvata
> 80	24 sata pre
50 - 80	2 dana pre
< 50	Ti pacijenti nisu bili ispitani (videti odeljak 4.3).

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Postupci kao što je spinalna anestezija mogu da zahtevaju očuvanu hemostatsku funkciju.

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može da bude povećan u slučajevima traumatske ili ponovljene punkcije i produžene upotrebe epiduralnih katetera. Posle uklanjanja katetera potrebno je da prođe interval od najmanje 2 sata pre primene prve doze dabigatraneteksilata. Ovi pacijenti zahtevaju učestalu opservaciju zbog neuroloških znakova i simptoma spinalnog ili epiduralnog hematoma.

Postoperativna faza

Terapiju dabigatraneteksilatom treba ponovo započeti nakon invazivnog postupka ili hirurške intervencije što je pre moguće, pod uslovom da to omogućava klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza.

Pacijente sa rizikom od krvarenja ili pacijente sa rizikom od prevelike izloženosti leku, posebno pacijente sa smanjenom funkcijom bubrega (videti takođe Tabelu 3) treba lečiti sa oprezom (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Pacijenti sa visokim rizikom od intraoperativne smrtnosti i sa intrinzičnim faktorima rizika za tromboembolijske događaje

Podaci o efikasnosti i bezbednosti dabigatraneteksilata za ovu grupu pacijenata su ograničeni, pa je zbog toga potreban oprez u njihovom lečenju.

Hirurški zahvat kod preloma kuka

Nema podataka o upotrebi dabigatraneteksilata kod pacijenata koji se podvrgavaju hirurškom zahvatu zbog preloma kuka. Zbog toga se terapija ne preporučuje.

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa povećanim vrednostima enzima jetre > 2 vrednosti ULN bili su isključeni iz glavnih kliničkih ispitivanja. Ne postoji iskustvo u lečenju ove subpopulacije pacijenata, pa se zbog toga upotreba dabigatraneteksilata u ovoj populaciji ne preporučuje. Dabigatraneteksilat je kontraindikovano kod oštećenja funkcije jetre ili bolesti jetre koji mogu imati uticaj na preživljavanje (videti odeljak 4.3).

Interakcije sa induktorima P-glikoproteina

Smatra se da istovremena primena induktora P-gp dovodi do smanjenih koncentracija dabigatrana u plazmi i treba je izbegavati (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Upotreba direktno delujućih oralnih antikoagulanasa (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući dabigatraneteksilat, ne preporučuje se kod pacijenata koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnostikovani su im je antifosfolipidni sindrom. Naročito se ne preporučuju kod pacijenata koji su pozitivni na sva tri antifosfolipidna testa (na lupus antikoagulans, antikardiolipin antitela i anti-beta 2-glikoprotein I antitela), kod kojih bi terapija direktno delujućim oralnim antikoagulansima mogla biti povezana sa povećanom stopom rekurentnih trombotičkih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Pacijenti sa kancerom u aktivnoj fazi bolesti (pedijatrijski VTE)

Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti za pedijatrijske pacijente sa kancerom u aktivnoj fazi bolesti.

Pedijatrijska populacija

Za neke veoma specifične pedijatrijske pacijente, npr. pacijente sa bolešću tankog creva kod kojih je možda promenjena resorpcija, potrebno je razmotriti primenu antikoagulanasa koji se primenjuje parenteralnim putem.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije na nivou transportnih mehanizama

Dabigatraneteksilat je supstrat efluksnog transportera P-gp. Očekuje se da će istovremena primena sa P-gp inhibitorima (videti Tabelu 7) dovesti do povećanih koncentracija dabigatrana u plazmi.

Ukoliko nije drugačije naznačeno, potrebno je pažljivo kliničko praćenje (praćenje znakova krvarenja ili anemije) kada se dabigatran primenjuje istovremeno sa snažnim P-gp inhibitorima. Kod primene u kombinaciji sa nekim P-gp inhibitorima može biti potrebno smanjenje doze (videti odeljke 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

Tabela 7: Interakcije na nivou transportnih mehanizama

<u>P-gp inhibitori</u>	
<i>Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol je povećao ukupne AUC _{0-∞} , i C _{max} vrednosti dabigatrana 2,38 puta odnosno 2,35 puta nakon pojedinačne doze od 400 mg uzete oralno, i 2,53 puta odnosno 2,49 puta nakon višestrukih doza od 400 mg ketokonazola uzetih oralno jednom dnevno.
Dronedaron	Kada su se dabigatraneteksilat i dronedaron primenjivali istovremeno, ukupne AUC _{0-∞} , i C _{max} vrednosti dabigatrana su se povećale za oko 2,4 puta, odnosno 2,3 puta nakon višestrukih doza od 400 mg dronedarona dva puta dnevno, i za oko 2,1 put, odnosno 1,9 puta nakon pojedinačne doze od 400 mg dronedarona.
Itrakonazol, ciklosporin	Na osnovu rezultata u <i>in vitro</i> uslovima može se očekivati sličan efekat kao i sa ketokonazolom.
Glekaprevir/pibrentasvir	Pokazalo se da istovremena primena dabigatraneteksilata sa fiksnom kombinacijom P-gp inhibitora glekaprevir/pibrentasvir povećava izloženost dabigatranu i može povećati rizik od krvarenja.
<i>Istovremena primena se ne preporučuje</i>	
Takrolimus	U <i>in vitro</i> uslovima je otkriveno da takrolimus ima sličan nivo inhibitorog efekta na P-gp kao što je primećen uz itrakonazol i ciklosporin. Dabigatraneteksilat nije klinički ispitivan sa takrolimusom. Međutim, ograničeni klinički podaci o drugom P-gp supstratu (everolimus) ukazuju da je inhibicija P-gp sa takrolimusom slabija od one uočene sa snažnim P-gp inhibitorima.
<i>Potreban oprez u slučaju istovremene primene (videti odeljke 4.2 i 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Kada je dabigatraneteksilat (150 mg) primenjen istovremeno sa oralno primenjenim verapamilom, C_{max} i AUC vrednosti dabigatrana su se povećale, ali stepen ove promene se razlikuje u zavisnosti od vremena primene i formulacije verapamila (videti odeljke 4.2 i 4.4).</p> <p>Najveće povećanje izloženosti dabigatranu je bilo primećeno sa prvom dozom verapamila primenjenog kao formulacija sa trenutnim oslobađanjem supstance 1 sat pre uzimanja dabigatraneteksilata (povećanje C_{max} od oko 2,8 puta i AUC od oko 2,5 puta). Dejstvo se progresivno smanjilo sa primenom verapamil formulacije sa produženim oslobađanjem supstance (povećanje C_{max} od oko 1,9 puta i AUC od oko 1,7 puta) ili primenom višestrukih doza verapamila (povećanje C_{max} od oko 1,6 puta i AUC od oko 1,5 puta).</p> <p>Nije primećena značajna interakcija kada je verapamil primenjen 2 sata posle dabigatraneteksilata (povećanje C_{max} od oko 1,1 put i AUC od oko 1,2 puta). Ovo se objašnjava kompletnom resorpcijom dabigatrana nakon 2 sata.</p>

Amjodaron	Kada je dabigatraneteksilat primenjivan istovremeno sa pojedinačnom oralnom dozom amjodarona od 600 mg, stepen i brzina resorpcije amjodarona i njegovog aktivnog metabolita DEA se suštinski nisu menjali. AUC i C_{max} vrednost dabigatrana su bili povećani oko 1,6 puta, odnosno 1,5 puta. Zbog dugog poluvremena eliminacije amjodarona potencijal za interakciju može da postoji nedeljama nakon prekida terapije amjodaronom (videti odeljke 4.2.i 4.4).
Hinidin	Hinidin je primenjen u dozi od 200 mg svakog drugog sata do ukupne doze od 1000 mg. Dabigatraneteksilat je primenjivan dva puta dnevno tokom tri uzastopna dana, a 3. dana sa ili bez hinidina. $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ vrednosti dabigatrana su se povećale u proseku za 1,53 puta, odnosno 1,56 puta tokom istovremene primene sa hinidinom (videti odeljke 4.2 i 4.4).
Klaritromicin	Kada se klaritromicin (500 mg dva puta dnevno) primenjivao istovremeno sa dabigatraneteksilatom kod zdravih dobrovoljaca, primećeno je povećanje AUC vrednosti od oko 1,19 puta i C_{max} od oko 1,15 puta.
Tikagrelor	Kada je pojedinačna doza dabigatraneteksilata od 75 mg primenjivana istovremeno sa udarnom dozom od 180 mg tikagrelora, AUC i C_{max} vrednost dabigatrana povećale su se za 1,73 odnosno 1,95 puta. Nakon višestrukih doza tikagrelora od 90 mg dva puta dnevno, izloženost dabigatranu se povećala 1,56 puta za C_{max} i 1,46 puta za AUC. Istovremena primena udarne doze od 180 mg tikagrelora i 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju ravnoteže) povećala je $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana za 1,49 puta i 1,65 puta, u poređenju sa monoterapijom dabigatraneteksilatom. Kada je udarna doza od 180 mg tikagrelora primenjivana 2 sata posle 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju ravnoteže), povećanje vrednosti $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana bilo je smanjeno na 1,27 puta i 1,23 puta u poređenju sa monoterapijom dabigatraneteksilatom. Ovakav raspored doziranja udarne doze se preporučuje za početak primene tikagrelora. Istovremena primena 90 mg tikagrelora dva puta na dan (doza održavanja) sa 110 mg dabigatraneteksilata povećavala je prilagođene vrednosti $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana za 1,26 puta, odnosno 1,29 puta u poređenju sa monoterapijom dabigatraneteksilatom.
Posakonazol	Posakonazol takođe donekle inhibira P-gp, ali nije bio klinički ispitivan. Potreban je oprez kada se dabigatraneteksilat primenjuje istovremeno sa posakonazolom.
<i>Induktori P-gp</i>	
<i>Istovremenu primenu je potrebno izbegavati</i>	
npr. rifampicin, kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin ili fenitoin	Smatra se da istovremena primena dovodi do smanjenih koncentracija dabigatrana. Prethodno doziranje probnog induktora rifampicina pri dozi od 600 mg jednom dnevno tokom 7 dana je smanjilo ukupnu maksimalnu koncentraciju dabigatrana i ukupnu izloženost leku za 65,5% odnosno 67%. Indukujuće dejstvo je bilo smanjeno što je dovelo do izloženosti dabigatranu koja je bila blizu referentne vrednosti 7. dana nakon prestanka terapije rifampicinom. Nije primećeno dalje povećanje bioraspodivnosti nakon sledećih 7 dana.
<i>Inhibitori proteaze kao što je ritonavir</i>	
<i>Istovremena primena se ne preporučuje</i>	
npr. ritonavir i njegove kombinacije sa drugim inhibitorima proteaze	Oni utiču na P-gp (kao inhibitori ili kao induktori). Oni nisu ispitivani i zbog toga se ne preporučuje njihova istovremena primena sa dabigatraneteksilatom.

<u>Supstrati za P-gp</u>	
Digoksin	U studiji sprovedenoj kod 24 zdravih ispitanika, pri primeni dabigatraneteksilata istovremeno sa digoksinom, nisu uočene promene u izloženosti digoksinu i nije bilo klinički značajnih promena u izloženosti dabigatranu.

Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita

Nema iskustva ili postoji samo ograničeno iskustvo u pogledu istovremene primene dabigatraneteksilata i sledećih lekova koji mogu povećati rizik od krvarenja: antikoagulansi kao što su nefrakcionisani heparin (NFH), niskomolekularni heparini (engl. *low molecular weight heparin*, NMH), derivati heparina (fondaparinuks, desirudin), trombolitički lekovi i antagonisti vitamina K, rivaroksaban ili drugi oralni antikoagulansi (videti odeljak 4.3) i inhibitori agregacije trombocita kao što su antagonisti GPIIb/IIIa receptora, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (videti odeljak 4.4).

NFH se može primenjivati u dozama neophodnim za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera ili tokom kateterske ablacije zbog atrijalne fibrilacije (videti odeljak 4.3).

Tabela 8: Interakcije sa antikoagulansima i inhibitorima agregacije trombocita

NSAIL	Pokazalo se da NSAIL koji se daju radi kratkotrajne analgezije, nisu povezani sa povećanim rizikom od krvarenja kada se primenjuju istovremeno sa dabigatraneteksilatom. U kliničkom ispitivanju faze III u kojem su upoređivani dabigatran i varfarin za prevenciju moždanog udara kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom (ispitivanje RE-LY), hronična primena NSAIL povećala je rizik od krvarenja za oko 50% i za dabigatraneteksilat i za varfarin.
Klopidogrel	Kod mladih, zdravih dobrovoljaca muškog pola istovremena primena dabigatraneteksilata i klopidogrela nije dovela do većeg produženja vremena kapilarnog krvarenja u odnosu na monoterapiju klopidogrelom. Uz to, $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana i testovi koagulacije kao mera dejstva dabigatrana ili inhibicija agregacije trombocita kao mera dejstva klopidogrela ostaju u suštini neizmenjeni u poređenju sa kombinovanom terapijom i odgovarajućim monoterapijama. Sa udarnim dozama od 300 mg ili 600 mg klopidogrela, $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana povećani su za oko 30-40% (videti odeljak 4.4).
ASK	Istovremena primena ASK i 150 mg dabigatraneteksilata dva puta na dan može da poveća rizik od bilo kakvog krvarenja za 12% do 18% sa 81 mg ASK, odnosno za 24% sa 325 mg ASK (videti odeljak 4.4).
NMH	Istovremena primena NMH kao što je enoksaparin i dabigatraneteksilata nije posebno ispitivana. Posle prebacivanja sa trodnevne terapije enoksaparina jednom dnevno u dozi od 40 mg s.c., 24 sata posle poslednje doze enoksaparina izloženost dabigatranu je bila neznatno manja nego uz sam dabigatraneteksilat (jedna doza od 220 mg). Veća anti-FXa/FIIa aktivnost zabeležena je po primeni dabigatraneteksilata nakon prethodnog lečenja enoksaparinom nego lečenja samo dabigatraneteksilatom. Ovo se smatra posledicom prenešenog dejstva (<i>carry-over effect</i>) enoksaparina i smatra se da nije klinički relevantno. Rezultati drugih testova antikoagulantnog dejstva dabigatrana nisu bili značajno promenjeni prethodnim lečenjem enoksaparinom.

Druge interakcije

Tabela 9: Druge interakcije

<u>Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI) ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI i SNRI su povećali rizik od krvarenja u svim terapijskim grupama pacijenata u kliničkom ispitivanju faze III u kojem su se upoređivali dabigatran i varfarin za

	prevenciju moždanog udara kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom (RE-LY).
<u>Supstance koje utiču na pH želuca</u>	
Pantoprazol	Kada je dabigatraneteksilat primenjivan zajedno sa pantoprazolom, zapaženo je smanjenje AUC vrednosti dabigatrana za oko 30%. Pantoprazol i drugi inhibitori protonske pumpe (IPP) su primenjivani istovremeno sa dabigatraneteksilatom u kliničkim ispitivanjima, a istovremena IPP terapija nije smanjila efikasnost dabigatraneteksilata.
Ranitidin	Primena ranitidina zajedno sa dabigatraneteksilatom nije imala klinički relevantan efekat na stepen resorpcije dabigatrana.

Interakcije povezane sa dabigatraneteksilatom i metaboličkim profilom dabigatrana

Dabigatraneteksilat i dabigatran se ne metabolišu putem citohroma P450 i *in vitro* ne utiču na enzime humanog citohroma P450. Zbog toga se ne očekuju interakcije dabigatrana i lekova koji se ovim putem metabolišu.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija bila su sprovedena samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da izbegavaju trudnoću tokom terapije dabigatraneteksilatom.

Trudnoća

Podaci o primeni leka Trazentix kod trudnica su ograničeni.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

Lek Trazentix ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ukoliko za tim ne postoji jasna potreba.

Dojenje

Ne postoje klinički podaci o uticaju dabigatrana na odojčad tokom perioda dojenja.

Dojenje treba prekinuti tokom terapije lekom Trazentix.

Plodnost

Nisu dostupni podaci za ljude.

U ispitivanjima na životinjama uočen je uticaj na fertilitet ženki u obliku smanjenja implantacija i povećanja predimplantacionog gubitka pri dozi od 70 mg/kg (5 puta veća izloženost nego u plazmi pacijenata). Nisu primećeni drugi efekti na fertilitet ženki. Nije bilo uticaja na fertilitet mužjaka. Pri dozama koje su bile toksične za majku (5-10 puta veća izloženost u plazmi nego kod pacijenata), primećeno je smanjenje u fetalnoj telesnoj masi i embriofetalnoj vijabilnosti, zajedno sa povećanjem u fetalnim varijacijama kod pacova i kunića. U pre- i postnatalnoj studiji, primećeno je povećanje fetalne smrtnosti pri dozama koje su bile toksične za ženke (doza koja odgovara 4 puta većoj izloženosti u plazmi u odnosu na one uočene kod pacijenata).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Dabigatraneteksilat nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Dabigatraneteksilat je bio procenjen u kliničkim ispitivanjima ukupno kod približno 64 000 pacijenata; od toga je približno 35 000 pacijenata bilo lečeno dabigatraneteksilatom.

U aktivno kontrolisanim ispitivanjima prevencije VTE, 6684 pacijenata su lečeni dabigatraneteksilatom u dozi od 150 mg ili 220 mg dnevno.

Najčešće prijavljivani događaji su krvarenja koja su se pojavila kod ukupno 14% pacijenata; učestalost velikih krvarenja (uključujući krvarenje iz rane) je manja od 2%.

Iako su u kliničkim ispitivanjima retko prijavljivana, mogu se javiti velika ili teška krvarenja koja, bez obzira na mesto, mogu dovesti do onesposobljavajućih, životno ugrožavajućih ili čak smrtnih ishoda.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 10 prikazane su neželjene reakcije klasifikovane prema SOC klasifikaciji sistema organa (engl. *System Organ Classes*, SOC) primenom sledeće konvencije za učestalost: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 10: Neželjene reakcije

Klasa sistema organa / Preporučeni termin	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Smanjena vrednost hemoglobina	Često
Anemija	Povremeno
Smanjenje hematokrita	Povremeno
Trombocitopenija	Retko
Neutropenija	Nepoznato
Agranulocitoza	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	
Preosetljivost na lek	Povremeno
Anafilaktička reakcija	Retko
Angioedem	Retko
Urtikarija	Retko
Osip	Retko
Pruritus	Retko
Bronhospazam	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	
Intrakranijalno krvarenje	Retko
Vaskularni poremećaji	
Hematom	Povremeno
Krvarenje iz rane	Povremeno
Krvarenje	Retko
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Epistaksa	Povremeno
Hemoptiza	Retko
Gastrointestinalni poremećaji	
Gastrointestinalno krvarenje	Povremeno

Rektalno krvarenje	Povremeno
Hemoroidalno krvarenje	Povremeno
Dijareja	Povremeno
Mučnina	Povremeno
Povraćanje	Povremeno
Gastrointestinalni ulkus, uključujući ezofagealni ulkus	Retko
Gastroezofagitis	Retko
Gastroezofagealna refluksna bolest	Retko
Bol u abdomenu	Retko
Dispepsija	Retko
Disfagija	Retko
Hepatobilijarni poremećaji	
Poremećena funkcija jetre/izmenjeni testovi funkcije jetre	Često
Povećana vrednost alanin-aminotransferaze	Povremeno
Povećana vrednost aspartat-aminotransferaze	Povremeno
Povećane vrednosti enzima jetre	Povremeno
Hiperbilirubinemija	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Krvarenje kože	Povremeno
Alopecija	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Hemartroza	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Genitourinarno krvarenje, uključujući hematuriju	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Krvarenje na mestu primene injekcije	Retko
Krvarenje na mestu primene katetera	Retko
Krvavi iscedak	Retko
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Traumatsko krvarenje	Povremeno
Postproceduralni hematoma	Povremeno
Postproceduralno krvarenje	Povremeno
Postproceduralni iscedak	Povremeno
Sekrecija iz rane	Povremeno
Krvarenje na mestu incizije	Retko
Postoperativna anemija	Retko
Hirurške i medicinske procedure	
Drenaža rane	Retko
Postproceduralna drenaža	Retko

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije krvarenja

Zbog farmakološkog načina dejstva, primena dabigatraneteksilata može biti povezana sa povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa. Znakovi, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) razlikovaće se zavisno od mesta i stepena ili opsežnosti krvarenja i/ili anemije. U kliničkim ispitivanjima češća su bila krvarenja iz sluzokože (npr. gastrointestinalno, genitourinarno) tokom dugotrajne terapije dabigatraneteksilatom u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K (VKA). Zbog toga je, uz odgovarajuće kliničko praćenje, korisno i laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita za otkrivanje okultnog krvarenja. Rizik od krvarenja može biti povećan kod određenih grupa pacijenata, npr. pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega i/ili na istovremenoj terapiji koja utiče na hemostazu ili na terapiji

snažnim P-gp inhibitorima (videti odeljak 4.4 Rizik od krvarenja). Hemoragijske komplikacije mogu se manifestovati kao slabost, bledilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjeno oticanje, dispneja i neobjašnjeni šok.

Tokom terapije dabigatraneteksilatom zabeležene su poznate komplikacije krvarenja kao što je kompartment sindrom i akutna insuficijencija bubrega zbog hipoperfuzije i nefropatija povezana sa primenom antikoagulansa kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima rizika. Zbog toga je prilikom procene stanja svakog pacijenta koji prima antikoagulantnu terapiju potrebno uzeti u obzir mogućnost krvarenja. Za odrasle pacijente, u slučaju krvarenja koje se ne može kontrolisati, dostupan je poseban antagonist koji poništava dejstvo dabigatrana, idarucizumab (videti odeljak 4.9).

U Tabeli 11 prikazan je broj (%) pacijenata koji su imali krvarenje tokom perioda terapije za indikaciju primarne prevencije VTE nakon hirurškog zahvata totalne zamene kuka ili kolena u dva pivotalna klinička ispitivanja, prema dozi.

Tabela 11: Broj (%) pacijenata koji su imali neželjenu reakciju krvarenja

	Dabigatraneteksilat 150 mg N (%)	Dabigatraneteksilat 220 mg N (%)	Enoksaparin N (%)
Broj lečenih pacijenata	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Veliko krvarenje	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Bilo koje krvarenje	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocitoza i neutropenija

Agranulocitoza i neutropenija prijavljene su veoma retko tokom perioda nakon što je dabigatraneteksilat stavljen u promet. Budući da su neželjene reakcije prijavljene tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet iz populacije neodređene veličine, nije moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost. Prijavljena stopa je bila procenjena na 7 događaja na 1 milion pacijent-godina za agranulocitozu i 5 događaja na 1 milion pacijent-godina za neutropeniju.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost dabigatraneteksilata u terapiji VTE i prevenciji rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata bila je ispitana u dva ispitivanja faze III (DIVERSITY i 1160.108). Ukupno 328 pedijatrijskih pacijenata je bilo lečeno dabigatraneteksilatom. Pacijenti su primili formulaciju dabigatraneteksilata prikladnu za njihov uzrast i u dozama koje su bile prilagođene njihovom uzrastu i telesnoj masi.

Sveukupno gledano, očekuje se da je bezbednosni profil kod dece isti kao kod odraslih.

Kod ukupno 26% pedijatrijskih pacijenata lečenih dabigatraneteksilatom zbog VTE i za prevenciju rekurentnog VTE javile su se neželjene reakcije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 12 prikazuje neželjene reakcije identifikovane u ispitivanjima terapije VTE i prevencije rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata. Klasifikovane su prema SOC klasifikaciji sistema organa primenom sledeće konvenciju za učestalost: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 12: Neželjene reakcije

	Učestalost
--	------------

Klasa sistema organa / Preporučeni termin	Terapija VTE i prevencija rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Anemija	Često
Smanjena vrednosti hemoglobina	Povremeno
Trombocitopenija	Često
Smanjenje hematokrita	Povremeno
Neutropenija	Povremeno
Agranulocitoza	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	
Preosetljivost na lek	Povremeno
Osip	Često
Pruritus	Povremeno
Anafilaktička reakcija	Nepoznato
Angioedem	Nepoznato
Urtikarija	Često
Bronhospazam	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	
Intrakranijalno krvarenje	Povremeno
Vaskularni poremećaji	
Hematom	Često
Krvarenje	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Epistaksa	Često
Hemoptiza	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	
Gastrointestinalno krvarenje	Povremeno
Bol u abdomenu	Povremeno
Dijareja	Često
Dispepsija	Često
Mučnina	Često
Rektalno krvarenje	Povremeno
Hemoroidalno krvarenje	Nepoznato
Gastrointestinalni ulkus, uključujući ezofagealni ulkus	Nepoznato
Gastroezofagitis	Povremeno
Gastroezofagealna refluksna bolest	Često
Povraćanje	Često
Disfagija	Povremeno
Hepatobilijarni poremećaji	
Poremećena funkcija jetre/izmenjeni testovi funkcije jetre	Nepoznato
Povećana vrednost alanin aminotransferaze	Povremeno
Povećana vrednost aspartat aminotransferaze	Povremeno
Povećene vrednosti enzima jetre	Često
Hiperbilirubinemija	Povremeno

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Krvarenje kože	Povremeno
Alopecija	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Hemartroza	Nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Genitourinarno krvarenje, uključujući hematuriju	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Krvarenje na mestu primene injekcije	Nepoznato
Krvarenje na mestu primene katetera	Nepoznato
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Traumatsko krvarenje	Povremeno
Krvarenje na mestu incizije	Nepoznato

Reakcije krvarenja

U dva ispitivanja faze III za indicaciju terapije VTE i prevencije rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata, ukupno 7 pacijenata (2,1%) je imalo događaj velikog krvarenja, 5 pacijenata (1,5%) je imalo klinički značajan događaj krvarenja koje nije veliko (engl. *Clinically Relevant Non-Major*), a 75 pacijenata (22,9%) je imalo događaj malog krvarenja. Učestalost slučajeva krvarenja ukupno je bila veća u grupi najstarijeg uzrasta (12 do < 18 godina: 28,6 %) nego u grupama mlađeg uzrasta (od rođenja do < 2 godine: 23,3 %; 2 do < 12 godina: 16,2%). Veliko ili teško krvarenje, bez obzira na mesto, može dovesti do onesposobljavajućih, životno ugrožavajućih ili čak smrtnih ishoda.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Doze dabigatraneteksilata koje su veće od preporučenih izlažu pacijenta povećanom riziku od krvarenja.

U slučaju sumnje na predoziranje, testovi koagulacije mogu da pomognu da se odredi rizik od krvarenja (videti odeljke 4.4 i 5.1). Kalibrisani kvantitativni dTT test ili ponovljena merenja dTT omogućavaju predviđanje vremena do kojeg će se postići određene koncentracije dabigatrana u plazmi (videti odeljak 5.1), takođe u slučaju da su započete dodatne mere npr. dijaliza.

Preterana antikoagulacija može zahtevati prekid terapije dabigatraneteksilatom. S obzirom da se dabigatran izlučuje uglavnom putem bubrega, mora se održavati odgovarajuća diureza. Kako je vezivanje za proteine malo, dabigatran se može dijalizirati; kliničko iskustvo o koristi ovog pristupa u kliničkim ispitivanjima je ograničeno (videti odeljak 5.2).

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja

U slučaju hemoragijskih komplikacija, terapija dabigatraneteksilatom mora da se prekine i da se ispita izvor krvarenja. Zavisno od kliničke situacije, potrebno je sprovesti suportivno lečenje kao što su hirurška hemostaza ili nadoknada volumena krvi, prema odluci nadležnog lekara.

Za odrasle pacijente, u situacijama kada je potrebno brzo poništavanje antikoagulantnog dejstva dabigatrana, dostupan je specifičan antagonist (idarucizumab) koji antagonizuje farmakodinamski efekat dabigatrana. Nije ustanovljena efikasnost i bezbednost idarucizumaba kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Mogu se uzeti u obzir koncentracije faktora koagulacije (aktivirani ili neaktivirani) ili rekombinantni faktor VIIa. Postoje određeni eksperimentalni dokazi koji podržavaju ulogu ovih lekova u poništavanju (reverziji) antikoagulantnog dejstva dabigatrana, ali podaci o njihovoj upotrebljivosti u kliničkim uslovima i mogućem riziku od povratne (engl. *rebound*) tromboembolije su veoma ograničeni. Testovi koagulacije mogu da postanu nepouzdana nakon primene predloženih koncentracija faktora koagulacije. Potreban je oprez kada se tumače rezultati ovih testova. Treba razmisliti o mogućnosti davanja koncentracija trombocita u slučajevima u kojima postoji trombocitopenija ili o primeni antitrombotičkih lekova dugog dejstva. Svu simptomatsku terapiju treba primeniti prema odluci nadležnog lekara.

Zavisno od lokalne dostupnosti, u slučaju velikog krvarenja, treba konsultovati specijalistu iz oblasti koagulacije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antitrombotička sredstva (antikoagulansi), oralni direktni inhibitori trombina

ATC šifra: B01AE07

Mehanizam dejstva

Dabigatraneteksilat je prolek male molekule koji ne ispoljava nikakvu farmakološku aktivnost. Nakon oralne primene, dabigatraneteksilat se brzo resorbuje i pretvara u dabigatran putem hidrolize katalizovane esterazama u plazmi i jetri. Dabigatran je snažan, kompetitivan, reverzibilan, direktni inhibitor trombina i glavni je aktivni princip u plazmi.

S obzirom da trombin (serin proteaza) tokom koagulacione kaskade omogućava pretvaranje fibrinogena u fibrin, njegova inhibicija sprečava stvaranje tromba. Dabigatran takođe inhibira slobodni trombin, trombin vezan za fibrin i agregaciju trombocita indukovanu trombinom.

Farmakodinamsko dejstvo

Studije na životinjama *in vivo* i *ex vivo* pokazale su antitrombotičku efikasnost i antikoagulantnu aktivnost dabigatrana nakon intravenske primene i dabigatraneteksilata nakon oralne primene na raznim životinjskim modelima tromboze.

Postoji jasna korelacija između koncentracije dabigatrana u plazmi i stepena antikoagulantnog dejstva na osnovu podataka iz studija II faze. Dabigatran produžava trombinsko vreme (engl. *thrombin time*, TT), ECT i aPTT.

Test kalibrisanog kvantitativnog razređenog trombinskog vremena (dTT) obezbeđuje procenu koncentracije dabigatrana u plazmi koja može da se uporedi sa očekivanim koncentracijama dabigatrana u plazmi. Kada je rezultat koncentracije dabigatrana u plazmi dobijen kalibrisanim dTT testom jednak ili ispod granice kvantifikacije, potrebno je razmotriti uvođenje dodatnog testa koagulacije kao što je TT, ECT ili aPTT.

ECT test može da obezbedi direktno merenje aktivnosti direktnih inhibitora trombina.

Aktivirano parcijalno trombotično vreme (aPTT) je test koji se široko koristi i daje približnu indikaciju intenziteta antikoagulacije postignute dabigatranom. Međutim, aPTT test ima ograničenu osetljivost i nije adekvatan za preciznu kvantifikaciju antikoagulantnog dejstva, naročito pri velikim koncentracijama dabigatrana u plazmi. Iako je potreban oprez u interpretaciji, velike aPTT vrednosti ukazuju na antikoagulaciju kod pacijenta.

Uopšteno, može se smatrati da ova merenja antikoagulantne aktivnosti odražavaju koncentracije dabigatrana i mogu poslužiti kao smernice pri proceni rizika od krvarenja, tj. vrednosti koje prelaze 90. percentil minimalnih koncentracija dabigatrana (na kraju doznog intervala) ili rezultati testa koagulacije, kao što je aPTT, meren pri minimalnim koncentracijama (za graničnu vrednost aPTT videti Tabelu 4 u odeljku 4.4), smatraju se povezanim sa povećanim rizikom od krvarenja.

Primarna prevencija VTE u ortopedskoj hirurgiji

Geometrijska srednja vrednost maksimalne koncentracije dabigatrana u plazmi u stanju ravnoteže (posle 3 dana), merena 2 sata nakon primene 220 mg dabigatraneteksilata bila je 70,8 nanograma/ml, sa opsegom 35,2- 162 nanograma/ml (percentilni opseg 25-75.). Geometrijska srednja vrednost najniže koncentracije dabigatrana merene na kraju doznog intervala (tj. 24 sata nakon poslednje doze dabigatrana od 220 mg), bila je u proseku oko 22 nanograma/ml, sa opsegom 13,0-35,7 nanograma/ml (percentilni opseg 25-75.).

U posebnom ispitivanju sprovedenom isključivo kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina, CrCl 30-50 ml/min) koji su lečeni dabigatraneteksilatom u dozi od 150 mg jednom dnevno, geometrijska srednja vrednost najniže koncentracije dabigatrana merena na kraju doznog intervala bila je u proseku 47,5 nanograma/ml, sa opsegom 29,6-72,2 nanograma/ml (percentilni opseg 25-75.).

Kod pacijenata lečenih zbog prevencije VTE nakon hirurškog zahvata zamene kuka ili kolena sa 220 mg dabigatraneteksilata jednom dnevno:

- 90. percentil koncentracije dabigatrana u plazmi bio je 67 nanograma/ml, mereno pri najnižoj koncentraciji u plazmi (20-28 sati nakon prethodne doze) (videti odeljak 4.4 i 4.9),
- 90. percentil aPTT pri najnižoj koncentraciji u plazmi (20-28 sati nakon prethodne doze) bio je 51 sekundu, što je 1,3 puta veće od gornje granice normale.

ECT nije bio meren kod pacijenata lečenih zbog prevencije VTE nakon hirurškog zahvata zamene kuka ili kolena lečenih sa 220 mg dabigatraneteksilata jednom dnevno.

Klinička efikasnost i bezbednost

Etničko poreklo

Nisu uočene klinički relevantne etničke razlike među pripadnicima bele rase, Afroamerikancima, Hispanoamerikancima, Japancima ili Kinezima.

Klinička ispitivanja u profilaksi VTE posle velikih hirurških zahvata zamene zgloba

U 2 velika randomizovana, dvostruko slepa ispitivanja sa paralelnim grupama za potvrđivanje adekvatnosti doze, pacijenti koji su bili podvrgnuti velikom elektivnom ortopedskom zahvatu (jedna studija za hirurški zahvat zamene kolena, a druga za hirurški zahvat zamene kuka) primili su dabigatraneteksilat u dozi od 75 mg ili 110 mg u roku od 1-4 sata nakon zahvata, a zatim 150 mg ili 220 mg jednom dnevno, uz obezbeđenu normalnu hemostazu ili enoksaparin u dozi od 40 mg na dan pre hirurškog zahvata, a posle toga svakog dana.

U studiji RE-MODEL (zamena kolena) terapija je trajala 6-10 dana, a u studiji RE-NOVATE (zamena kuka) 28-35 dana. Lečeno je ukupno 2076 pacijenata (koleno) i 3494 pacijenta (kuk).

Primarni parametar praćenja efikasnosti u obe studije je bio kompozitni i sastojao se iz ukupnih VTE (uključujući plućnu emboliju (PE), proksimalnu i distalnu trombozu dubokih vena (TDV) bez obzira da li su bile simptomatske ili asimptomatske, detektovane rutinskom venografijom) i smrtnosti usled svih uzroka. Sekundarni parametar praćenja koji se smatra klinički značajnijim je bio kompozitni i sastojao se iz velikih VTE (uključujući PE i proksimalnu TDV bez obzira da li su bile simptomatske ili asimptomatske, detektovane rutinskom venografijom) i smrtnosti povezane sa VTE.

Rezultati obe studije su pokazali da antitrombotski efekat dabigatraneteksilata u dozi od 220 mg i 150 mg nije bio statistički inferioran u odnosu na efekat enoksaparina na ukupni VTE i smrtnost usled svih uzroka. Procena incidence velikog VTE i smrtnosti povezane sa VTE za dozu od 150 mg je bila nešto lošija nego kod enoksaparina (Tabela 13). Bolji rezultati su bili primećeni kod primene doze od 220 mg gde je procena za veliki VTE bila nešto bolja nego kod primene enoksaparina (Tabela 13).

Kliničke studije su sprovedene kod pacijenata čija je srednja vrednost starosti bila > 65 godina.

U kliničkim studijama faze 3 nije bilo razlika u podacima o efikasnosti i bezbednosti između muškaraca i žena.

U ispitivanoj populaciji pacijenata u studijama RE-MODEL i RE-NOVATE (lečeno 5539 pacijenata), 51% pacijenata je istovremeno imalo hipertenziju, 9% dijabetes, 9% koronarnu arterijsku bolest i 20% je u anamnezi imalo vensku insuficijenciju. Nijedna od ovih bolesti nije pokazala uticaj na efekte dabigatrana na prevenciju VTE ili stope krvarenja.

Podaci o velikoj VTE i smrtnosti povezanoj sa VTE kao parametrima praćenja efikasnosti bili su ujednačeni u odnosu na primarni parametar praćenja efikasnosti i prikazani su u Tabeli 13.

Podaci za parametre praćenja efikasnosti ukupne VTE i smrtnosti usled svih uzroka su prikazani u Tabeli 14.

Podaci za parametre praćenja efikasnosti utvrđenih velikih krvarenja su prikazani u Tabeli 15 u nastavku teksta.

Tabela 13: Analiza velikih VTE i smrtnosti povezane sa VTE tokom perioda terapije u ispitivanjima RE-MODEL i RE-NOVATE kod ortopedskih hirurških zahvata

Ispitivanje	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kuk)			
N	909	888	917
Incidence (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Odnos rizika u odnosu na enoksaparin	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (koleno)			
N	506	527	511
Incidence (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Odnos rizika u odnosu na enoksaparin	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabela 14: Analiza ukupnih VTE i smrtnosti usled svih uzroka tokom perioda terapije u ispitivanjima RE-NOVATE i RE-MODEL kod ortopedskih hirurških zahvata

Ispitivanje	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kuk)			

N	880	874	897
Incidence (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Odnos rizika u odnosu na enoksaparin	0,9	1,28	
95% CI	0,63; 1,29	0,93; 1,78	
RE-MODEL (koleno)			
N	503	526	512
Incidence (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Odnos rizika u odnosu na enoksaparin	0,97	1,07	
95% CI	0,82; 1,13	0,92; 1,25	

Tabela 15: Događaji velikih krvarenja u ispitivanjima RE-MODEL i RE-NOVATE prema terapiji

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

Kliničke studije u prevenciji tromboembolije kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima

U kliničkoj studiji faze II ispitivani su dabigatraneteksilat i varfarin kod ukupno 252 pacijenta sa nedavno ugrađenim mehaničkim srčanim zaliscima (tj. tokom aktuelne hospitalizacije) i kod pacijenata kojima su mehanički srčani zalisci ugrađeni pre više od tri meseca. Više tromboembolijskih događaja (uglavnom moždanih udara i simptomatske/asimptomatske tromboze veštačkog zaliska) i više događaja krvarenja uočeno je sa dabigatraneteksilatom nego sa varfarinom. Kod pacijenata u ranoj postoperativnoj fazi, veliko krvarenje se uglavnom manifestovalo u obliku hemoragijskih perikardijalnih izliva, naročito kod pacijenata koji su započeli terapiju dabigatraneteksilatom u ranoj fazi (tj. 3. dana) nakon hirurškog zahvata ugrađivanja srčanog zaliska (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja profilakse VTE nakon velikog hirurškog zahvata zamene zgloba

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja za dabigatraneteksilat u svim podgrupama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja za indikaciju primarne prevencije VTE kod pacijenata koji su bili podvrgnuti elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka ili kolena (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Terapija VTE i prevencija rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata

Ispitivanje DIVERSITY bilo je sprovedeno kako bi se pokazala efikasnost i bezbednost dabigatraneteksilata u poređenju sa standardnom terapijom (engl. *Standard of Care*, SOC) VTE kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do manje od 18 godina. Studija je bila dizajnirana kao otvorena, randomizovana studija neinferiornosti sa paralelnim grupama. Uključeni pacijenti su bili randomizovani prema šemi 2:1 u grupu koja je primala jednu od odgovarajućih formulacija dabigatraneteksilata za njihov uzrast (kapsule, obložene

granule ili oralni rastvor) (doze prilagođene prema uzrastu i telesnoj masi) ili u grupu za standardnu terapiju (SOC) koja je obuhvatala primenu niskomolekularnog heparina (NMH) ili antagonista vitamina K (VKA) ili fondaparinuks (1 pacijent uzrasta 12 godina). Primarni kompozitni parametar praćenja efikasnosti se sastojao od broja pacijenata sa potpunim nestankom tromba, izostankom rekurentnog VTE i bez smrtnosti povezane sa VTE. Kriterijumi isključenja obuhvatali su aktivni meningitis, encefalitis i intrakranijalni apsces.

Ukupno je 267 pacijenata bilo randomizovano. Od toga je 176 pacijenata lečeno dabigatraneteksilatom, a 90 pacijenata prema SOC (1 randomizovani pacijent nije bio lečen). 168 pacijenata je bilo starosti od 12 do manje od 18 godina, 64 pacijenta 2 do manje od 12 godina, a 35 pacijenata je bilo mlađe od 2 godine.

Od 267 randomizovanih pacijenata, 81 pacijent (45,8%) u grupi koja je primala dabigatraneteksilat i 38 pacijenata (42,2%) u grupi koja je primala SOC, ispunjavali su kriterijume za kompozitni primarni parametar praćenja (potpuni nestanak tromba, izostanak rekurentnog VTE i bez smrtnosti povezane sa VTE). Odgovarajuća stopa razlike pokazala je neinferiornost dabigatraneteksilata u odnosu na SOC. Dosledni rezultati takođe su generalno bili uočeni u svim podgrupama: nije bilo značajnih razlika u terapijskom dejstvu kod podgrupa prema uzrastu, polu, regionu i prisustvu određenih faktora rizika.

Kod 3 različite uzrasne stratifikacije, udeli pacijenata koji su ispunjavali primarni parametar praćenja efikasnosti u grupama koje su primale dabigatraneteksilat i u SOC grupama bili su redom, 13/22 (59,1%) i 7/13 (53,8%) za pacijente od rođenja do < 2 godine, 21/43 (48,8%) i 12/21 (57,1 %) za pacijente uzrasta od 2 do < 12 godina i 47/112 (42,0%) i 19/56 (33,9 %) za pacijente uzrasta od 12 < 18 godina.

Pojava velikih krvarenja bila je prijavljena kod 4 pacijenta (2,3%) u grupi koja je primala dabigatraneteksilat i 2 pacijenta (2,2%) u grupi koja je primala SOC. Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu do pojave prvog događaja velikog krvarenja. Trideset i osam pacijenata (21,6%) u grupi koja je primala dabigatraneteksilat i 22 pacijenta (24,4%) u grupi koja je primala SOC imali su pojavu nekog događaja krvarenja, od kojih je većina klasifikovana kao manje krvarenje. Kompozitni parametar praćenja pojave događaja velikog krvarenja ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko (tokom terapije) bio je prijavljen kod 6 (3,4%) pacijenata u grupi koja je primala dabigatraneteksilat i 3 (3,3%) pacijenta u grupi koja je primala SOC.

Otvorena, multicentrična studija faze III sa jednom grupom prospektivne kohorte (1160.108) sprovedena je radi procene bezbednosti primene dabigatraneteksilata za prevenciju rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do manje od 18 godina. Pacijentima kojima je bila potrebna dalja antikoagulacija zbog prisustva kliničkog faktora rizika nakon završetka početnog lečenja za potvrđeni VTE (u trajanju od najmanje 3 meseca) ili nakon završetka studije DIVERSITY, bilo je dozvoljeno da budu uključeni u studiju. Pogodni pacijenti primali su dabigatraneteksilat u formulaciji prikladnoj za njihov uzrast (kapsule, obložene granule ili oralni rastvor) i u dozi prilagođenoj prema njihovom uzrastu i telesnoj masi, sve dok se klinički faktori rizika nisu povukli ili do maksimalno 12 meseci. Primarni parametri praćenja efikasnosti u studiji uključivali su rekurentni VTE, događaje velikog i malog krvarenja i smrtnost (ukupna i povezana sa trombotskim ili tromboembolijskim događajima) u 6. i 12. mesecu. O ishodu događaja odlučivao je nezavisni slepi komitet za procenu ishoda.

Ukupno je 214 pacijenata ušlo u studiju; od toga 162 pacijenta u uzrasnoj stratifikaciji 1 (od 12 do manje od 18 godina), 43 pacijenta u uzrasnoj stratifikaciji 2 (od 2 do manje od 12 godina) i 9 pacijenata u uzrasnoj stratifikaciji 3 (od rođenja do manje od 2 godine). Tokom perioda terapije, 3 pacijenta (1,4%) imalo je potvrđenu pojavu rekurentnog VTE unutar prvih 12 meseci nakon početka terapije. Potvrđena pojava krvarenja tokom perioda terapije bila je prijavljena je kod 48 pacijenata (22,5%) unutar prvih 12 meseci. Većina događaja bili su manja krvarenja. Kod 3 pacijenta (1,4%) bila je prijavljena potvrđena pojava događaja velikog krvarenja unutar prvih 12 meseci. Za 3 pacijenta (1,4%) prijavljena je potvrđena pojava klinički relevantnog krvarenja koje nije veliko unutar prvih 12 meseci. Tokom terapije nije bilo smrtnih slučajeva. Tokom perioda terapije, kod 3 pacijenta (1,4 %) razvio se post-trombotski sindrom (PTS) ili pogoršanje PTS unutar prvih 12 meseci.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primene, dabigatraneteksilat se brzo i kompletno konvertuje u dabigatran, koji je aktivna forma leka u plazmi. Razlaganje proleka dabigatraneteksilata hidrolizom koja je katalizovana esterazom u aktivni princip dabigatran je predominantno metabolička reakcija. Apsolutna bioraspoloživost dabigatrana nakon oralne primene dabigatraneteksilata je oko 6,5%.

Nakon oralne primene dabigatraneteksilata kod zdravih dobrovoljaca, farmakokinetički profil dabigatrana u plazmi se karakteriše brzim povećanjem koncentracija u plazmi sa C_{max} postignutim u roku od 0,5 i 2,0 sata nakon primene.

Resorpcija

Ispitivanje postoperativne resorpcije dabigatraneteksilata, 1-3 sata nakon hirurškog zahvata, pokazalo je relativno sporu resorpciju u poređenju sa onom kod zdravih dobrovoljaca, pokazujući blagu krivu odnosa koncentracije leka u plazmi i vremena bez visokih maksimalnih koncentracija. Maksimalne koncentracije u plazmi dostižu se 6 sati posle primene u postoperativnom periodu usled doprinosa faktora kao što su anestezija, gastrointestinalna pareza i sam hirurški zahvat, nezavisno od formulacije leka. U daljem ispitivanju se pokazalo da je spora i odložena resorpcija leka obično prisutna samo na dan hirurškog zahvata. Tokom sledećih dana resorpcija dabigatrana je brza i sa maksimalnim koncentracijama u plazmi koje se postižu 2 sata nakon primene leka.

Hrana ne utiče na bioraspoloživost dabigatraneteksilata, ali odlaže vreme do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi za 2 sata.

Vrednosti C_{max} i AUC bile su proporcionalne dozi.

Oralna bioraspoloživost može da bude povećana za 75% nakon pojedinačne doze i 37% u stanju ravnoteže u odnosu na referentnu formulaciju kapsule kada se pelete uzimaju bez hidroksipropilmetilceluloznog (HPMC) omotača kapsule. Zbog toga, integritet HPMC kapsula uvek treba da bude očuvan tokom kliničke primene kako bi se izbeglo nenamerno povećanje bioraspoloživosti dabigatraneteksilata (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Zapaženo je slabo (34-35%) vezivanje dabigatrana za proteine humane plazme koje ne zavisi od koncentracije. Volumen distribucije dabigatrana od 60-70 l je bio veći od volumena ukupne telesne tečnosti što ukazuje na umerenu distribuciju dabigatrana u tkiva.

Biotransformacija

Metabolizam i izlučivanje dabigatrana ispitani su nakon intravenske pojedinačne doze radioaktivno obeleženog dabigatrana kod zdravih muških ispitanika. Posle intravenske primene doze, radioaktivnost koja potiče od dabigatrana eliminisala se primarno putem urina (85%). Procenjeno je da se 6% od primenjene doze izluči putem fecesa. Ukupno je izlučeno 88-94% unete radioaktivne doze, 168 sati nakon primene doze. Dabigatran je podložan konjugaciji kojom nastaju farmakološki aktivni acilglukuronidi. Postoje četiri poziciona izomera, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglukuronid, pri čemu svaki čini manje od 10% od ukupne koncentracije dabigatrana u plazmi. Tragovi drugih metabolita mogli su se naći samo uz pomoć visoko osetljivih analitičkih metoda. Dabigatran se izlučuje uglavnom u neizmenjenoj formi u urinu, brzinom od oko 100 ml/min što odgovara brzini glomerularne filtracije.

Eliminacija

Koncentracije dabigatrana u plazmi su pokazale bieksponencijalno smanjenje sa srednjom vrednošću terminalnog poluvremena od 11 sati kod zdravih starijih dobrovoljaca. Nakon višestrukih doza zapaženo je terminalno poluvreme eliminacije od 12-14 sati. Poluvreme eliminacije je bilo nezavisno od doze. Ukoliko je funkcija bubrega oštećena poluvreme eliminacije je produženo, kao što je prikazano u Tabeli 16.

Posebne populacije

Insuficijencija bubrega

U studijama faze I površina ispod krive (AUC) dabigatrana posle oralne primene dabigatraneteksilata je oko 2,7 puta veća kod odraslih ispitanika sa umerenom insuficijencijom bubrega (CrCL između 30-50 ml/min) u odnosu na one bez insuficijencije bubrega.

Kod malog broja odraslih ispitanika sa teškom insuficijencijom bubrega (CrCL 10-30 ml/min), površina ispod krive (AUC) dabigatrana bila je oko 6 puta veća, a poluvreme eliminacije oko 2 puta duže nego u populaciji bez insuficijencije bubrega (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

Tabela 16: Poluvreme eliminacije dabigatrana kod zdravih ispitanika i ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega

Glomerularna filtracija (CrCL), [ml/min]	Geometrijska srednja vrednost (gCV%; opseg) poluvreme eliminacije [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 minimalnoj i maksimalnoj koncentraciji) bila je procenjena u prospektivnom, otvorenom, randomizovanom farmakokinetičkom ispitivanju kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (engl. *non valvular atrial fibrillation*, NVAf) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (definisanim kao klirens kreatinina [CrCl] 15-30 ml/min) koji su primali dabigatraneteksilat u dozi od 75 mg dva puta dnevno. Ovaj režim doveo je do geometrijske srednje vrednosti minimalne koncentracije od 155 nanograma/ml (gCV od 76,9 %), izmerene neposredno pre primene sledeće doze i geometrijske srednje vrednosti maksimalne koncentracije od 202 nanograma/ml (gCV od 70,6) izmerene dva sata nakon primene poslednje doze.

Klirens dabigatrana pri hemodijalizi ispitivan je kod 7 odraslih pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne insuficijencije bez atrijalne fibrilacije. Dijaliza je sprovedena brzinom protoka dijalizata od 700 ml/min tokom četiri sata, i brzinom protoka krvi od 200 ml/min ili 350-390 ml/min. Ovo je imalo za posledicu eliminaciju 50%, odnosno 60% koncentracije dabigatrana. Količina supstance uklonjena dijalizom je bila proporcionalna brzini protoka krvi do brzine protoka krvi od 300 ml/min. Antikoagulantna aktivnost dabigatrana se smanjivala sa smanjenjem njegove koncentracije u plazmi, a ovo nije uticalo na farmakokinetički/farmakodinamski odnos (PK/PD).

Stariji pacijenti

Specifične farmakokinetičke studije faze I u koje su bili uključeni stariji ispitanici pokazale su povećanje površine ispod krive (AUC) od 40-60% i povećanje veće od 25% u C_{max} u poređenju sa mladim ispitanicima. Uticaj starosti na koncentracije dabigatrana potvrđen je u ispitivanju RE-LY, pri čemu su minimalne koncentracije bile za oko 31% veće kod pacijenata starosti ≥ 75 godina i za oko 22% manje kod pacijenata < 65 godina u poređenju sa pacijentima između 65 i 75 godina starosti (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu uočene promene u izloženosti dabigatranu kod 12 ispitanika sa umerenom insuficijencijom jetre (*Child Pugh B*) u poređenju sa 12 kontrolnih ispitanika (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Telesna masa

Minimalne koncentracije dabigatrana su bile 20% manje kod pacijenata sa telesnom masom > 100 kg u poređenju sa pacijentima sa telesnom masom od 50-100 kg. Većina ispitanika (80,8%) je bila u kategoriji onih sa telesnom masom ≥ 50 kg i < 100 kg bez jasno vidljivih razlika u pogledu koncentracija dabigatrana

(videti odeljke 4.2 i 4.4). Ne postoji dovoljno kliničkih podataka za odrasle pacijente sa telesnom masom < 50 kg.

Pol

U studijama primarne prevencije VTE izloženost leku kod pacijenata ženskog pola je bila oko 40% do 50% veća nego kod pacijenata muškog pola i ne preporučuje se prilagođavanje doze.

Etničko poreklo

Nisu uočene klinički značajne međuetničke razlike među pripadnicima bele rase, Afroamerikanacima, Hispanoamerikancima, Japancima ili Kinezima u pogledu farmakokinetike i farmakodinamike dabigatrana.

Pedijatrijska populacija

Oralna primena dabigatraneteksilata prema algoritmu doziranja definisanom u protokolu rezultovala je izloženošću unutar opsega zapaženog kod odraslih sa TDV/PE. Na osnovu objedinjene analize farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja DIVERSITY i 1160.108, zapažene geometrijske srednje vrednosti minimalne izloženosti bile su, redom 53,9 nanograma/ml, 63,0 nanograma/ml i 99,1 nanograma/ml u grupama pedijatrijskih pacijenata sa VTE od 0 do < 2 godine, 2 do < 12 godina i 12 do < 18 godina.

Farmakokinetičke interakcije

Studije interakcije *in vitro* nisu pokazale nikakvu inhibiciju ili indukciju glavnih izoenzima citohroma P450. To je potvrđeno ispitivanjima *in vivo* sa zdravim dobrovoljcima, kod kojih nije bilo nikakve interakcije između ove terapije i sledećih aktivnih supstanci: atorvastatina (CYP3A4), digoksina (interakcija na nivou P-gp transportera) i diklofenaka (CYP2C9).

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Do efekata uočenih u studijama toksičnosti ponovljenih doza došlo je zbog preteranog farmakodinamskog efekta dabigatrana.

Uticao na fertilitet ženki zapažen je u vidu smanjenja implantacija embriona i povećanja gubitka embriona u predimplantacionom periodu pri dozi od 70 mg/kg (5 puta veći nivo izloženosti nego u plazmi pacijenata). Pri dozama koje su bile toksične za majku (5-10 puta veća izloženost nego kod pacijenata), uočeno je smanjenje telesne mase fetusa i njegove vijabilnosti, zajedno sa povećanjem fetalnih promena kod pacova i kunića. U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju na životinjama, primećeno je povećanje smrtnosti fetusa pri dozama koje su bile toksične za ženke (doza koja odgovara 4 puta većoj izloženosti leku od one zabeležene kod pacijenata).

U ispitivanju juvenilne toksičnosti sprovedenom na pacovima *Han Wistar*, smrtnost je bila povezana sa događajima krvarenja pri sličnim izloženostima kod kojih je bilo zabeleženo krvarenje na odraslim životinjama. I kod odraslih i kod juvenilnih pacova smatra se da je smrtnost bila povezana sa preteranom farmakološkom aktivnošću dabigatrana u kombinaciji sa delovanjem mehaničkih sila tokom doziranja i rukovanja. Podaci ispitivanja juvenilne toksičnosti nisu ukazali ni na povećanu osetljivost u toksičnosti niti na bilo koju toksičnost specifičnu za juvenilne životinje.

Ispitivanja doživotne toksičnosti na pacovima i miševima nisu pokazala tumorogeni potencijal dabigatrana pri maksimalnim dozama od 200 mg/kg.

Dabigatran, aktivni princip dabigatraneteksilat-mesilata, zadržava se u spoljašnjoj sredini.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

vinska kiselina,
guma akacije,
hipromeloza 2910,
dimetikon 350,
hidroksipropilceluloza,
talk.

Telo i kapa kapsule:

hipromeloza 2910,
kalijum-hlorid,
karagenan,
titan-dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister deljiv na pojedinačne doze (Alu/OPA-Alu-PVC), koji sadrži 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera deljivih na pojedinačne doze (3 x (10 x 1) - ukupno 30 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kada se kapsule leka Trazentix vade iz blister pakovanja, potrebno je pridržavati se sledećih uputstava:

- Pojedinačni blister po liniji perforacije je potrebno odvojiti od blister pločice.
- Foliju blistera treba odlepiti tako da se kapsula može izvaditi.
- Kapsulu, tvrdu leka Trazentix ne treba istiskivati kroz blister foliju.
- Foliju blistera treba odlepiti tek kada je potrebno uzeti tvrdu kapsulu, tvrdu leka Trazentix.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim zakonskim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ZENTIVA PHARMA D.O.O., Milentija Popovića 5v, sprat 2, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461345 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.06.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2026.