

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Trazentix, 110 mg, kapsule, tvrde

INN: dabigatraneteksilat

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 110 mg dabigatraneteksilata (u obliku dabigatraneteksilat-mesilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Kapsule, tvrde plave boje, veličine „1“ (dužine približno 19 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.

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) sa jednim ili više faktora rizika kao što su prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (TIA); starost  $\geq 75$  godina; srčana insuficijencija (NYHA klasa  $\geq$  II); dijabetes melitus; hipertenzija.

Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba.

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**

	<b>Početak terapije na dan hirurškog zahvata 1-4 sata nakon završetka hirurškog zahvata</b>	<b>Doza održavanja počevši od prvog dana nakon hirurškog zahvata</b>	<b>Trajanje primene doze održavanja</b>
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
<b><u>Preporučeno smanjenje doze</u></b>			
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 nadležnom lekaru ako se pojave gastrointestinalni simptomi kao što je dispepsija (videti odeljak 4.8).

### Promena terapije

Prelazak sa terapije lekom dabigatraneteksilatom na parenteralni antikoagulans:

Preporučuje se da se sačeka 24 sata po uzimanju poslednje doze pre nego što se pređe sa dabigatraneteksila 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. amjodaronom, 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 režima 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 (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.

**Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa NVAF sa jednim ili više faktora rizika (prevencija MU i SE kod AF)**  
**Terapija TDV i PE i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba (TDV/PE)**

Preporučene doze dabigatraneteksilata u indikacijama prevencije MU i SE kod AF, indikacijama TDV i PE prikazane su u Tabeli 2.

**Tabela 2: Preporuke za doziranje u indikacijama prevencije MU i SE kod AF, TDV i PE**

	<b>Preporučena doza</b>
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa NVAF i jednim ili više faktora rizika (prevencija MU i SE kod AF)	300 mg dabigatraneteksilata uzetog u vidu jedne kapsule od 150 mg dva puta dnevno
Terapija TDV i PE i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba (TDV/PE)	300 mg dabigatraneteksilata uzetog u vidu jedne kapsule od 150 mg dva puta dnevno nakon terapije parenteralnim antikoagulansom u trajanju od najmanje 5 dana
<b><u>Preporučeno smanjenje doze</u></b>	
Pacijenti starosti $\geq 80$ godina	dnevna doza dabigatraneteksilata od 220 mg uzeta u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta dnevno
Pacijenti koji istovremeno primaju verapamil	
<b><u>Razmotriti smanjenje doze</u></b>	
Pacijenti starosti između 75-80 godina	dnevna doza dabigatraneteksilata od 300 mg ili 220 mg određuje se na osnovu individualne procene rizika od tromboembolije i rizika od krvarenja
Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30-50 ml/min)	
Pacijenti sa gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom	
Drugi pacijenti sa povećanim rizikom od krvarenja	

Kod TDV/PE, preporuka za primenu doze od 220 mg dabigatraneteksilata koja se uzima u vidu jedne kapsule od 110 mg dva puta dnevno zasniva se na farmakokinetičkim i farmakodinamskim analizama i nije ispitivana u ovim kliničkim uslovima. Videti nastavak teksta i odeljke 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

U slučaju nepodnošljivosti dabigatraneteksilata, pacijente treba uputiti da se odmah jave svom ordinirajućem lekaru radi prelaska na drugu prihvatljivu terapiju za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije povezanih sa atrijskom fibrilacijom ili za TDV/PE.

**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).

Dodatni zahtevi za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega i pacijente starosti preko 75 godina:

- Tokom terapije dabigatraneteksilatom funkciju bubrega treba procenjivati najmanje jednom godišnje ili češće, po potrebi u određenim kliničkim situacijama kada se sumnja da bi funkcija bubrega mogla da oslabi ili da se pogorša (npr. hipovolemija, dehidracija, istovremena primena određenih lekova).

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

### Trajanje primene

Trajanje primene dabigatraneteksilata u indikacijama prevencije MU i SE kod AF, TDV i PE prikazano je u Tabeli 3.

**Tabela 3: Trajanje primene u prevenciji MU i SE kod AF i kod TDV/PE**

Indikacija	Trajanje primene
Prevencija MU i SE kod AF	Terapija treba da bude dugotrajna.
TDV/PE	Trajanje terapije treba prilagoditi individualnim potrebama nakon pažljive procene koristi lečenja u odnosu na rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4). Kratkotrajna terapija (najmanje 3 meseca) treba da se bazira na prolaznim faktorima rizika (npr. nedavni hirurški zahvat, trauma, imobilizacija), a duže trajanje terapije treba da se odredi prema trajnim faktorima rizika ili da li se radi o idiopatskoj TDV ili PE.

### 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.

Ne sme se uzimati dupla dozu da bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze.

### Prekid primene dabigatraneteksilata

Terapija dabigatraneteksilatom se ne sme prekidati bez saveta lekara. Pacijente treba uputiti 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 12 sati nakon uzimanja poslednje doze pre nego što se pređe sa dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans (videti odeljak 4.5).

Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulansom 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 terapije dabigatraneteksilatom na antagoniste Vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA):

Vreme početnog doziranja VKA potrebno je prilagoditi na osnovu klirensa kreatinina (CrCL) na sledeći način:

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, početi primenu VKA 3 dana pre prekida primene dabigatraneteksilata
- CrCL  $\geq$  30 - < 50 ml/min, početi primenu VKA 2 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.

### Kardioverzija (prevencija MU i SE kod AF)

Pacijenti mogu da ostanu na terapiji dabigatraneteksilatom dok se podvrgavaju kardioverziji.

#### Kateterska ablacija zbog atrijalne fibrilacije (prevencija MU i SE kod AF)

Nema dostupnih podataka za terapiju dabigatraneteksilatom u dozi od 110 mg dva puta na dan.

#### Perkutana koronarna intervencija (engl. percutaneous coronary interventio, PCI) sa ugradnjom stenta (prevencija MU i SE kod AF)

Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju zahvatu PCI sa ugradnjom stenta mogu se lečiti dabigatraneteksilatom u kombinaciji sa antitrombocitnim lekovima nakon što se postigne hemostaza (videti odeljak 5.1).

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Za prilagođavanje doze u ovoj populaciji, videti prethodno navedenu Tabelu 2.

##### *Pacijenti sa rizikom od krvarenja*

Pacijente sa povećanim rizikom od krvarenja (videti odeljke 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) treba klinički pažljivo pratiti (radi znakova krvarenja ili anemije). Odluku o prilagođavanju doze donosi ordinirajući lekar nakon procene potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinačnog pacijenta (videti prethodno navedenu Tabelu 2). Test koagulacije (videti odeljak 4.4) može da pomogne u prepoznavanju pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja uzrokovanim prekomernim izlaganjem dabigatranu. Kada se prekomerna izloženost dabigatranu prepozna kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja, preporučuje se smanjena doza od 220 mg u vidu jedne kapsule od 110 mg dva puta na dan. Kada se pojavi klinički relevantno krvarenje, terapiju treba prekinuti.

Kod osoba sa gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom treba se razmotriti smanjenje doze zbog povećanog rizika od gastrointestinalnog krvarenja (videti prethodno navedenu Tabelu 2 i odeljak 4.4).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 50 - ≤ 80 ml/min). Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30-50 ml/min) preporučena doza dabigatraneteksilata je takođe 300 mg u vidu jedne kapsule od 150 mg dva puta na dan. Međutim, kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja treba uzeti u obzir smanjenje doze dabigatraneteksilata na 220 mg, u vidu jedne kapsule od 110 mg dva puta na dan (videti odeljke 4.4 i 5.2). Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se pažljivo kliničko praćenje.

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

Nije potrebno prilagođavanje doze pri istovremenoj primeni sa amjodaronom ili hinidinom (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2).

Preporučuje se smanjenje doze kod pacijenata koji istovremeno primaju verapamil (videti prethodno navedenu Tabelu 2 i odeljke 4.4 i 4.5). U toj situaciji dabigatraneteksilat i verapamil treba uzimati istovremeno.

### Telesna masa

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2), ali se preporučuje pažljivo kliničko praćenje kod pacijenata čija je telesna masa < 50 kg (videti odeljak 4.4).

### Pol

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primene dabigatraneteksilata u pedijatrijskoj populaciji za indicaciju prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF.

### 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 kapsula dabigatraneteksilat zasniva se na telesnoj masi i uzrastu pacijenta, kao što je prikazano u Tabeli 4. 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 4: 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 m<sup>2</sup> je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Pacijenti sa eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> treba da primaju dozu prema Tabeli 4.

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 (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 m<sup>2</sup> 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.), oralni 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, itraconazolom, 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, koncentri faktora koagulacije (aktivirani ili neaktivirani), rekombinantni faktor VIIa ili koncentri trombocita (videti takođe odeljak 4.9).

U kliničkim ispitivanjima, primena dabigatraneteksilata je bila povezana sa većim stopama velikih gastrointestinalnih (GI) krvarenja. Povećan rizik je primećen kod starijih pacijenata (≥ 75 godina) koji su primali dnevnu dozu od 150 mg dva puta dnevno. Dodatni faktori rizika (videti takođe Tabelu 5) uključuju istovremenu terapiju inhibitorima agregacije trombocita kao što su klopidogrel i acetilsalicilna kiselina

(ASK) ili nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), kao i prisustvo ezofagitisa, gastritisa ili gastroezofagealnog refluksa.

### Faktori rizika

U Tabeli 5 su prikazani faktori koji mogu da povećaju rizik od krvarenja.

**Tabela 5: Faktori rizika koji mogu da povećaju rizik od krvarenja**

	Faktor rizika
Farmakodinamski i farmakokinetički faktori	Starost $\geq$ 75 godina
Faktori koji povećavaju koncentraciju dabigatrana u plazmi	<p><u>Značajni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umereno oštećenje funkcije bubrega kod odraslih pacijenata (30-50 ml/min CrCL)</li> <li>• Snažni P-gp inhibitori (videti odeljke 4.3 i 4.5)</li> <li>• Istovremena primena blagih do umerenih P-gp inhibitora (npr. amjodaron, verapamil, hinidin i tikagrelor; videti odeljak 4.5)</li> </ul> <p><u>Manje značajni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mala telesna masa (&lt; 50 kg) kod odraslih pacijenata</li> </ul>
Farmakodinamske interakcije (videti odeljak 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASK i drugi inhibitori agregacije trombocita kao što je klopidogrel</li> <li>• NSAIL</li> <li>• SSRI ili SNRI</li> <li>• Ostali lekovi koji mogu negativno uticati na hemostazu</li> </ul>
Bolesti/procedure sa posebnim rizicima od krvarenja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije</li> <li>• Trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita</li> <li>• Nedavna biopsija ili teža trauma</li> <li>• Bakterijski endokarditis</li> <li>• Ezofagitis, gastritis ili gastroezofagealni refluks</li> </ul>

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 5). Poseban oprez je potreban kada se dabigatraneteksilat primenjuje istovremeno sa verapamilom, amjodaronom, hinidinom ili klaritromicinom (P-gp inhibitori), 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 protonске pumpe*

Da bi se sprečilo gastrointestinalno krvarenje (GI) može se razmotriti primena inhibitora protonске pumpe (IPP). U slučaju pedijatrijskih pacijenata neophodno je pratiti lokalne preporuke za odobrene inhibitore protonске 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 6 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 6: Granične vrednosti testova koagulacije kod odraslih pacijenata pri najnižim koncentracijama koje mogu biti povezane sa povećanim rizikom od krvarenja**

Test (na kraju intervala doziranja)	Indikacija	
	Primarna prevencija VTE u ortopedskoj hirurgiji	Prevencija MU i SE kod AF, TDV/PE
dTT [nanograma/ml]	> 67	> 200
ECT [x-puta povećane vrednosti od gornje granice normale]	Nema podataka	> 3
aPTT [x-puta povećane vrednosti od gornje granice normale]	> 1,3	> 2
INR	Ne treba sprovoditi	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.

U slučaju kardioverzije, pacijenti mogu da ostanu na terapiji dabigatraneteksilatom. Nema dostupnih podataka za primenu dabigatraneteksilata u dozi od 110 mg dva puta na dan kod pacijenata koji se povrgavaju kateterskoj ablaciji zbog atrijalne fibrilacije (videti odeljak 4.2).

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

**Tabela 7: 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

$\geq 30 - < 50$	~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 8.

**Tabela 8: Pravila za prekid terapije pre invazivnih ili hirurških postupaka kod pedijatrijskih pacijenata**

Funkcija bubrega (eGFR u ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	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 5) 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.

### Infarkt miokarda (IM)

U studiji faze III RE-LY (prevencija MU i SE kod AF, videti odeljak 5.1) ukupna stopa IM bila je redom 0,82%, 0,81% i 0,64% godišnje za dabigatraneteksilat u dozi od 110 mg dva puta na dan, dabigatraneteksilat u dozi od 150 mg dva puta na dan i za varfarin, povećanje relativnog rizika uz dabigatran od 29% i 27% u poređenju sa varfarinom. Bez obzira na terapiju, najveći apsolutni rizik od IM primećen je u sledećim podgrupama sa sličnim relativnim rizikom: pacijenti koji su već imali IM, pacijenti sa  $\geq 65$  godina koji imaju ili dijabetes ili koronarnu arterijsku bolest, pacijenti sa ejakcionom frakcijom leve komore  $< 40\%$ , i pacijenti sa umerenim poremećajem funkcije bubrega. Nadalje, veći rizik od IM primećen je kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ASK plus klopidogrel ili samo klopidogrel.

U tri aktivno kontrolisana TDV/PE ispitivanja faze III prijavljena je veća stopa IM za pacijente koji su primali dabigatraneteksilat nego za pacijente koji su primali varfarin: 0,4% prema 0,2% u kratkotrajnim ispitivanjima RE-COVER i RE-COVER II; i 0,8% prema 0,1% u dugotrajnom ispitivanju RE-MEDY. U ovom ispitivanju povećanje je bilo statistički značajno ( $p=0,022$ ).

U ispitivanju RE-SONATE, koje je upoređivalo dabigatraneteksilat sa placebo, stopa IM je bila 0,1% za pacijente koji su primali dabigatraneteksilat i 0,2% za pacijente koji su primali placebo.

### Pacijenti sa kancerom u aktivnoj fazi bolesti (TDV/PE, pedijatrijski VTE)

Efikasnost i bezbednost nisu utvrđene za TDV/PE pacijente sa kancerom u aktivnoj fazi bolesti. 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 9) 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 9: 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 $AUC_{0-\infty}$ , 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 $AUC_{0-\infty}$ , 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 bio 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 se dabigatraneteksilat (150 mg) primenjivao istovremeno sa oralno primenjenim verapamilom, <math>C_{max}</math> 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 <math>C_{max}</math> 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 <math>C_{max}</math> od oko 1,9 puta i AUC od oko 1,7 puta), ili primenom višestrukih doza verapamila (povećanje <math>C_{max}</math> 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 <math>C_{max}</math> 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 $C_{max}$ vrednosti 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	<p>Hinidin je primenjen u dozi od 200 mg svakog drugog sata do ukupne doze od 1000 mg.</p> <p>Dabigatran eteksilat je primenjivan dva puta dnevno tokom tri uzastopna dana, a 3. dana sa ili bez hinidina. <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> vrednosti dabigatrana su se povećale u proseku za 1,53 puta, odnosno 1,56 puta tokom istovremene primene sa</p>

	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	<p>Kada je pojedinačna doza dabigatraneteksilata od 75 mg primenjivana istovremeno sa udarnom dozom od 180 mg tikagrelora, AUC i <math>C_{max}</math> vrednost dabigatrana povećavale 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 <math>C_{max}</math> i 1,46 puta za AUC.</p> <p>Istovremena primena udarne doze od 180 mg tikagrelora i 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju ravnoteže) povećavala je <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> 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 <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> 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.</p> <p>Istovremena primena 90 mg tikagrelora dva puta na dan (doza održavanja) sa 110 mg dabigatraneteksilata povećavala je prilagođene vrednosti <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dabigatrana za 1,26 puta, odnosno 1,29 puta u poređenju sa monoterapijom dabigatraneteksilatom.</p>
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, kantaron ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepin ili fenitoin	<p>Smatra se da istovremena primena dovodi do smanjenih koncentracija dabigatrana.</p> <p>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 biorasploživosti nakon sledećih 7 dana.</p>
<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 i ispitivani i zbog toga se ne preporučuje njihova istovremena primena sa dabigatraneteksilatom.
<i>Supstrati za P-gp</i>	
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 sulfpirazon (videti odeljak 4.4).

Na osnovu ograničenih podataka prikupljenih u RE-LY studiji faze III (videti odeljak 5.1) kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom zabeleženo je da istovremena upotreba drugih oralnih ili parenteralnih antikoagulanasa povećava stope velikih krvarenja i sa dabigatraneteksilatom i sa varfarinom za približno 2,5 puta, uglavnom u vezi sa situacijama kada se prelazi sa jednog na drugi antikoagulan (videti odeljak 4.3). Nadalje, istovremena primena inhibitora agregacije trombocita, ASK ili klopidogrela približno je udvostručila stope velikih krvarenja i sa dabigatraneteksilatom i sa varfarinom (videti odeljak 4.4).

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

**Tabela 10: 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. Pri hroničnoj primeni u RE-LY studiji, NSAIL su povećali rizik od krvarenja za otprilike 50% i uz dabigatraneteksilat i uz 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 udnim 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 11: Druge interakcije**

<u>Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. <i>selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI</i>) ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. <i>selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI</i>)</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 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.

Ukupno, oko 9% pacijenata lečenih zbog elektivnog hirurškog zahvata zamene kuka ili kolena (kratkotrajna terapija do 42 dana), 22% pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom lečenih u cilju prevencije moždanog udara i sistemske embolije (dugotrajna terapija, do 3 godine), 14% pacijenata lečenih zbog TDV/PE i 15% pacijenata lečenih zbog prevencije TDV/PE imalo je neželjene reakcije.

Najčešće prijavljivani događaji su krvarenja koja su se pojavila kod približno 14% pacijenata lečenih kratkotrajno nakon elektivnog hirurškog zahvata zamene kuka ili kolena, 16,6% pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom koji su dugotrajno lečeni zbog prevencije moždanog udara i sistemske embolije i kod 14,4% odraslih pacijenata lečenih zbog TDV/PE. Nadalje, krvarenje se pojavilo kod 19,4% pacijenata u RE-MEDY ispitivanju prevencije TDV/PE (odrasli pacijenti) i kod 10,5% pacijenata u RE-SONATE ispitivanju prevencije TDV/PE (odrasli pacijenti).

S obzirom da populacije pacijenata lečene u ove tri indikacije ne mogu da se porede i događaji krvarenja su raspoređeni na više različitih Klasa sistema organa (engl. *System Organ Classes, SOC*), sažeti opis velikih i bilo kojih krvarenja je prikazan prema indikaciji u Tabelama 13-17 u daljem tekstu.

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 12 prikazane su neželjene reakcije identifikovane tokom ispitivanja i u postmarketinškom praćenju za indikacije: primarna prevencija VTE nakon hirurškog zahvata zamene kuka ili kolena, prevencija tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, terapija TDV/PE i prevencija TDV/PE. Klasifikovane su prema klasi sistema organa (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 12: Neželjene reakcije**

Klasa sistema organa / Preporučeni termin	Učestalost		
	Primarna prevencija VTE nakon hirurškog zahvata zamene kuka ili kolena	Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom	Terapija TDV/PE i prevencija TDV/PE
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>			
Anemija	Povremeno	Često	Povremeno
Smanjena vrednost hemoglobina	Često	Povremeno	Nepoznato
Trombocitopenija	Retko	Povremeno	Retko
Smanjenje hematokrita	Povremeno	Retko	Nepoznato
Neutropenija	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Agranulocitoza	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>			
Preosetljivost na lek	Povremeno	Povremeno	Povremeno
Osip	Retko	Povremeno	Povremeno
Pruritus	Retko	Povremeno	Povremeno

Anafilaktička reakcija	Retko	Retko	Retko
Angioedem	Retko	Retko	Retko
Urtikarija	Retko	Retko	Retko
Bronhospazam	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema			
Intrakranijalno krvarenje	Retko	Povremeno	Retko
Vaskularni poremećaji			
Hematom	Povremeno	Povremeno	Povremeno
Krvarenje	Retko	Povremeno	Povremeno
Krvarenje iz rane	Povremeno	-	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Epistaksa	Povremeno	Često	Često
Hemoptiza	Retko	Povremeno	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji			
Gastrointestinalno krvarenje	Povremeno	Često	Često
Bol u abdomenu	Retko	Često	Povremeno
Dijareja	Povremeno	Često	Povremeno
Dispepsija	Retko	Često	Često
Mučnina	Povremeno	Često	Povremeno
Rektalno krvarenje	Povremeno	Povremeno	Često
Hemoroidalno krvarenje	Povremeno	Povremeno	Povremeno
Gastrointestinalni ulkus, uključujući ezofagealni ulkus	Retko	Povremeno	Povremeno
Gastroezofagitis	Retko	Povremeno	Povremeno
Gastroezofagealna refluksna bolest	Retko	Povremeno	Povremeno
Povraćanje	Povremeno	Povremeno	Povremeno
Disfagija	Retko	Povremeno	Retko
Hepatobilijarni poremećaji			
Poremećena funkcija jetre/ izmenjeni testovi funkcije jetre	Često	Povremeno	Povremeno
Povećana vrednost alanin-aminotransferaze	Povremeno	Povremeno	Povremeno
Povećana vrednost aspartat-aminotransferaze	Povremeno	Povremeno	Povremeno
Povećane vrednosti enzima jetre	Povremeno	Retko	Povremeno
Hiperbilirubinemija	Povremeno	Retko	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Krvarenje kože	Povremeno	Često	Često
Alopecija	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Hemartroza	Povremeno	Retko	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			
Genitourinarno krvarenje, uključujući hematuriju	Povremeno	Često	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
Krvarenje na mestu primene injekcije	Retko	Retko	Retko
Krvarenje na mestu primene katetera	Retko	Retko	Retko
Krvavi iscedak	Retko	-	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			

Traumatsko krvarenje	Povremeno	Retko	Povremeno
Krvarenje na mestu incizije	Retko	Retko	Retko
Postproceduralni hematoma	Povremeno	-	-
Postproceduralno krvarenje	Povremeno	-	-
Postoperativna anemija	Retko	-	-
Postproceduralni iscedak	Povremeno	-	-
Sekrecija iz rane	Povremeno	-	-
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).

### *Primarna prevencija venske tromboembolije (VTE) u ortopedskoj hirurgiji*

U Tabeli 13 prikazan je broj (%) pacijenata koji su imali krvarenja tokom terapije u prevenciji VTE u dve pivotalne studije, prema dozi leka.

**Tabela 13: Broj (%) pacijenata koji su imali neželjenu reakciju krvarenja**

	Dabigatraneteksilat 150 mg jednom dnevno N (%)	Dabigatraneteksilat 220 mg jednom dnevno 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)

*Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAf) sa jednim ili više faktora rizika*

Tabela 14 prikazuje događaje krvarenja podjeljene na velika i bilo koja krvarenja u pivotalnom kliničkom ispitivanju prevencije tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom.

**Tabela 14: Događaji krvarenja u ispitivanju prevencije tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom**

	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Varfarin
Randomizovani 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%)
Malo krvarenje	1566 (13,16%)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Bilo koje krvarenje	1759 (14,78%)	1997 (16,60%)	2169 (18,39%)

Ispitanici randomizovani da primaju dabigatraneteksilat u dozi od 110 mg dva puta na dan ili 150 mg dva puta na dan, imali su značajno manji rizik od krvarenja koje je životno ugrožavajuće i intrakranijalnog krvarenja u poređenju sa pacijentima koji su primali varfarin [ $p < 0,05$ ]. Obe doze dabigatraneteksilata su takođe imale statistički značajno manju ukupnu stopu krvarenja. Ispitanici randomizovani da primaju dabigatraneteksilat u dozi od 110 mg dva puta na dan imali su značajno manji rizik od velikih krvarenja u poređenju sa varfarinom (odnos rizika (engl. *hazard ratio*, *HR*) 0,81 [ $p=0,0027$ ]). Ispitanici randomizovani da primaju dabigatraneteksilat u dozi od 150 mg dva puta na dan imali su značajno veći rizik od velikih GI krvarenja u poređenju sa varfarinom (*hazard ratio* 1,48 [ $p=0,0005$ ]). Ovo dejstvo se prvenstveno javljalo kod pacijenata starosti  $\geq 75$  godina.

Klinička korist od dabigatrana kada se radi o prevenciji moždanog udara i sistemske embolije i smanjenju rizika od intrakranijalnog krvarenja (ICH) u poređenju sa varfarinom primećeni su u svim podgrupama, npr. kod onih sa oštećenjem funkcije bubrega, prema godinama starosti, istovremenoj upotrebi lekova kao što su inhibitori agregacije trombocita ili inhibitori P-gp. Dok su neke grupe pacijenata pod povećanim rizikom od velikog krvarenja kada se leče antikoagulansima, povećan rizik od krvarenja kada se radi o dabigatranu odnosi se na GI krvarenje koje se obično viđa unutar 3-6 meseci po uvođenju terapije dabigatraneteksilatom.

*Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih pacijenata (TDV/PE)*

U Tabeli 15 prikazani su događaji povezani sa krvarenjem u objedinjenim pivotalnim kliničkim ispitivanjima, RE-COVER i RE-COVER II, u kojima je ispitivana terapija TDV i PE. U objedinjenim ispitivanjima primarni parametri praćenja za procenu bezbednosti, veliko krvarenje, veliko ili klinički značajno krvarenje, kao i bilo koje krvarenje bili su značajno manji nego sa varfarinom na nominalnom alfa-nivou od 5%.

**Tabela 15: Događaji krvarenja u ispitivanjima RE-COVER i RE-COVER II za procenu terapije TDV i PE**

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Varfarin	<i>Hazard ratio</i> u odnosu na varfarin (interval pouzdanosti 95%)
Pacijenti uključeni u analizu bezbednosti	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)
Životno ugrožavajuće krvarenje	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Događaji velikog krvarenja/klinički značajnog krvarenja	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Bilo koje krvarenje	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Bilo koje GI krvarenje	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

Događaji krvarenja za obe terapije se računaju od prvog unosa dabigatraneteksilata ili varfarina posle prekida parenteralne terapije (period samo oralne terapije). Ovo uključuje sve događaje krvarenja koji su se javili tokom terapije dabigatraneteksilat. Uključeni su svi događaji krvarenja koji su se javili za vreme terapije varfarinom, osim onih koji su se javili tokom perioda preklapanja između terapije varfarinom i parenteralne terapije.

Tabela 16 prikazuje događaje krvarenja u pivotalnom ispitivanju RE-MEDY u kojem je ispitana prevencija TDV i PE. Pojedini događaji krvarenja (engl. *major bleeding events/ clinically relevant bleeding events*, MBE/CRBE ); bilo koje krvarenje) bili su značajno manji na nominalnom alfa-nivou od 5% kod pacijenata koji su primali dabigatraneteksilat u poređenju sa pacijentima koji su primali varfarin.

**Tabela 16: Događaji krvarenja u ispitivanju RE-MEDY za procenu prevencije TDV i PE**

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Varfarin	<i>Hazard ratio</i> u odnosu na varfarin (interval pouzdanosti 95%)
Lečeni pacijenti	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*
Životno ugrožavajuće krvarenje	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Ne može se izračunati*
Događaji velikog krvarenja / klinički značajnog krvarenja	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Bilo koje krvarenje	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Bilo koje GI krvarenje	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

\*HR (odnos rizika, engl. *hazard ratio*, HR) se ne može proceniti, jer nema događaja ni u jednoj kohorti/terapiji.

U Tabeli 17 prikazani su događaji krvarenja u pivotalnom ispitivanju RE-SONATE za procenu prevencije TDV i PE. Stopa kombinacije MBE/CRBE i stopa bilo kog krvarenja bila je značajno manja na nominalnom alfa-nivou od 5% kod pacijenata koji su primali placebo u poređenju sa pacijentima koji su primali dabigatraneteksilat.

**Tabela 17: Događaji krvarenja u ispitivanju RE-SONATE za procenu prevencije TDV i PE**

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Placebo	<i>Hazard ratio</i> u odnosu na placebo (interval pouzdanosti 95%)
Lečeni pacijenti	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*
Životno ugrožavajuće krvarenje	0	0	Ne može se izračunati*
Događaji velikog krvarenja /	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)

klinički značajnog krvarenja			
Bilo koje krvarenje	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Bilo koje GI krvarenje	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

\**Hazard ratio* se ne može proceniti, jer nije bilo događaja ni u jednoj od terapija.

### 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 (TDV/PE)

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, smatra 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 18 prikazuje neželjene reakcije identifikovane u ispitivanjima terapije VTE i prevencije rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata. Klasifikovane su prema SOC klasifikaciji sistema organa 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 18: 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 vrednosi 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 indikaciju 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto: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 dTT merenja 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 (eng. *rebound*) tromboembolije su veoma ograničeni. Testovi koagulacije mogu da postanu nepouzdana nakon primene predloženih koncentrata faktora koagulacije. Potreban je oprez kada se tumače rezultati ovih testova. Treba razmisliti o mogućnosti davanja koncentrata 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 tromboplastinsko 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 venske tromboembolije u ortopedskoj hirurgiji

Geometrijska srednja vrednost najviše 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 merene 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.

#### Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) sa jednim ili više faktora rizika (prevencija MU i SE kod AF)

Geometrijska srednja vrednost maksimalne koncentracije dabigatrana u plazmi u stanju ravnoteže, merena 2 sata nakon primene 150 mg dabigatraneteksilata dva puta na dan, bila je 175 nanograma/ml, sa opsegom 117-275 nanograma/ml (percentilni opseg 25-75.). Geometrijska srednja vrednost minimalne koncentracije dabigatrana merene pri minimalnim vrednostima ujutru na kraju doznog intervala (tj. 12 sati nakon večernje doze dabigatrana od 150 mg), bila je u proseku 91,0 nanograma/ml, sa opsegom 61,0-143 nanograma/ml (percentilni opseg 25-75.).

Kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) lečenih zbog prevencije moždanog udara i sistemske embolije sa 150 mg dabigatraneteksilata dva puta na dan,

- 90. percentil koncentracije dabigatrana u plazmi bio je 200 nanograma/ml, mereno pri minimalnoj koncentraciji (10-16 sati nakon prethodne doze).
- Minimalna vrednost ECT (10-16 sati nakon prethodne doze), povećana približno za 3 puta iznad gornje granice normale, što je odgovaralo observiranom 90. percentilu produženja ECT od 103 sekunde,
- aPTT vrednost dvostruko veća od gornje granice normale (produženje aPTT od oko 80 sekundi), pri minimalnoj koncentraciji (10-16 sati nakon prethodne doze) odgovarala je observiranom 90. percentilu.

#### Terapija TDV i PE i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba (TDV/PE)

Kod pacijenata koji se leče zbog TDV i PE sa 150 mg dabigatraneteksilata dva puta na dan, geometrijska srednja vrednost koncentracije dabigatrana, merena unutar 10-16 sati nakon primene doze pri kraju intervala doziranja (tj. 12 sati nakon večernje doze od 150 mg dabigatrana), bila je 59,7 nanograma/ml, sa opsegom od 38,6-94,5 nanograma/ml (percentilni opseg 25-75.). Za terapiju TDV i PE dabigatraneteksilatom u dozi od 150 mg dva puta na dan,

- 90. percentil koncentracije dabigatrana u plazmi merene pri kraju doznog intervala (10-16 sati nakon prethodne doze) bio je oko 146 nanograma/ml,
- vrednost ECT pri kraju doznog intervala (10-16 sati nakon prethodne doze), povećana za oko 2,3 puta u poređenju sa početnom vrednošću odnosi se na opservaciju 90. percentila produženja ECT od 74 sekundi,
- 90. percentil aPTT pri kraju doznog intervala (10-16 sati nakon prethodne doze) bio je 62 sekunde, što bi bilo 1,8 puta više u poređenju sa početnom vrednošću.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pacijente koji se leče zbog prevencije rekurentne TDV i PE sa 150 mg dabigatraneteksilata dva puta na dan.

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### *Etničko poreklo*

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

#### Klinička ispitivanja u profilaksi venske tromboembolije (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 hirurškog zahvata, a posle toga 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 antitrombotički 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 19). 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 19).

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 19.

Podaci za parametre praćenja efikasnosti ukupne VTE i smrtnosti usled svih uzroka su prikazani u Tabeli 20.

Podaci za parametre praćenja efikasnosti utvrđenih velikih krvarenja su prikazani u Tabeli 21 u nastavku teksta.

**Tabela 19: 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 20: Analiza ukupne 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 21: Dogadaji 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	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)

krvarenja N (%)			
RE-MODEL (koleno)			
Broj lečenih pacijenata N	679	703	694
Broj događaja velikih krvarenja N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa NVAF sa jednim ili više faktora rizika

Klinički dokazi o efikasnosti dabigatraneteksilata potiču iz ispitivanja RE-LY (randomizovana ocena dugotrajne terapije antikoagulansima - engl. *Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), multicentričnog, multinacionalnog, randomizovanog ispitivanja sa paralelnim grupama u kojoj su slepom metodom ispitivane dve doze dabigatraneteksilata (110 mg i 150 mg dva puta na dan) u poređenju sa otvorenim ispitivanjem varfarina kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom koji su imali umereni do visok rizik od moždanog udara i sistemske embolije. Primarni cilj ovog ispitivanja je bio da se utvrdi da li je dabigatraneteksilat neinferioran u odnosu na varfarin u pogledu smanjenja pojave mešovito parametra praćenja, moždanog udara i sistemske embolije kao kompozitnog parametra praćenja efikasnosti. Analizirana je i statistička superiornost.

U ispitivanju RE-LY ukupno je randomizovano 18113 pacijenata, čija je prosečna starosti bila 71,5 godina, a srednja vrednost CHADS<sub>2</sub> skora rizika od moždanog udara kod atrijske fibrilacije od 2,1. Populaciju pacijenata činilo je 64% muškaraca, 70% pripadnika bele rase i 16% pripadnika azijske rase. Kod pacijenata randomizovanih da primaju varfarin, srednja vrednost procenta vremena u terapijskom opsegu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2-3) bila je 64,4% (medijana TTR 67%).

Ispitivanje RE-LY je pokazalo da dabigatraneteksilat, u dozi od 110 mg dva puta na dan, nije inferioran u odnosu na varfarin u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod ispitanika sa atrijskom fibrilacijom, i da je rizik od intrakranijalnog krvarenja (ICH), od ukupnog krvarenja i velikog krvarenja manji. Doza od 150 mg dva puta na dan značajno smanjuje rizik od ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara, vaskularne smrti, ICH i ukupnog krvarenja u poređenju sa varfarinom. Stope velikih krvarenja sa ovom dozom bile su slične kao sa varfarinom. Stope infarkta miokarda bile su neznatno povećane sa dabigatraneteksilat u dozi od 110 mg dva puta na dan i u dozi od 150 mg dva puta na dan u poređenju sa varfarinom (*hazard ratio* 1,29; p=0,0929 i *hazard ratio* 1,27; p=0,1240), redom. Sa poboljšanim praćenjem INR, zabeležene koristi od dabigatraneteksilata u poređenju sa varfarinom se smanjuju.

Tabele 22-24 prikazuju detalje ključnih rezultata u ukupnoj populaciji:

**Tabela 22: Analiza prve pojave moždanog udara ili sistemske embolije (primarni parametar praćenja) tokom ispitivanja RE-LY**

	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Varfarin
Randomizovani ispitanici	6015	6076	6022
Moždani udar i/ili sistemska embolija			
Incidence (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
<i>Hazard ratio</i> u odnosu na varfarin (95% CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-vrednost za superiornost	p=0,2721	p=0,0001	

% se odnosi na godišnju stopu događaja

**Tabela 23: Analiza prve pojave ishemijskog ili hemoragijskog moždanog udara tokom ispitivanja RE-LY**

	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Varfarin
Randomizovani ispitanici	6015	6076	6022
Moždani udar			
Incidence (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
<i>Hazard ratio</i> u odnosu na varfarin (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-vrednost	0,3553	0,0001	
Sistemska embolija			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
<i>Hazard ratio</i> u odnosu na varfarin (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-vrednost	0,3099	0,1582	
Ishemijski moždani udar			
Incidence (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
<i>Hazard ratio</i> u odnosu na varfarin (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-vrednost	0,3138	0,0351	
Hemoragijski moždani udar			
Incidence (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
<i>Hazard ratio</i> u odnosu na varfarin (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-vrednost	0,0001	< 0,0001	

% se odnosi na godišnju stopu događaja

**Tabela 24: Analiza svih uzroka smrtnosti i kardiovaskularnog preživljavanja tokom ispitivanja RE-LY**

	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Varfarin
Randomizovani ispitanici	6015	6076	6022
Smrtnost usled svih uzroka			
Incidence (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
<i>Hazard ratio</i> u odnosu na varfarin (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-vrednost	0,1308	0,0517	
Vaskularna smrtnost			
Incidence (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
<i>Hazard ratio</i> u odnosu na varfarin (95 % CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-vrednost	0,2081	0,0430	

% se odnosi na godišnju stopu događaja

Tabele 25-26 prikazuju rezultate primarnog parametra praćenja efikasnosti i bezbednosti u relevantnim subpopulacijama.

Za primarni parametar praćenja koji se sastojao od moždanog udara i sistemske embolije sve podgrupe (tj. prema starosti, telesnoj masi, polu, funkciji bubrega, etničkom poreklu itd.) su imale isti koeficijent rizika kao i sa varfarinom.

**Tabela 25 : Hazard ratio i 95% CI za moždani udar/sistemsku emboliju prema podgrupama**

Parametar praćenja	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta na dan u poređenju sa varfarinom	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan u poređenju sa varfarinom
Starost (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)

Kod velikog krvarenja, kao primarnog parametra praćenja, postojala je interakcija terapijskog dejstva i godina starosti. Relativni rizik od krvarenja sa dabigatranom u poređenju sa varfarinom se povećavao sa godinama. Relativni rizik bio je najveći kod pacijenata sa ≥ 75 godina starosti. Istovremena primena antitrombotične terapije, ASK ili klopidogrela približno udvostručuje stope događaja velikih krvarenja i sa dabigatraneteksilatom i sa varfarinom. Nije bilo značajne interakcije terapijskih dejstava u podgrupama prema funkciji bubrega i skor CHADS<sub>2</sub>.

**Tabela 26: Hazard ratio i 95% CI za velika krvarenja prema podgrupama**

Parametar praćenja	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta na dan u poređenju sa varfarinom	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan u poređenju sa varfarinom
Starost (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)
Primena ASK	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Primena klopidogrela	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

*RELY-ABLE (Dugotrajni, multicentrični produžetak terapije dabigatranom kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom koji su završili ispitivanje RE-LY)*

Produžetak ispitivanja RE-LY (RELY-ABLE) pružio je dodatne bezbednosne informacije za kohortu pacijenata koja je nastavila da prima istu dozu dabigatraneteksilata kao onu koja im je bila određena u ispitivanju RE-LY. Pacijenti su bili pogodni za ispitivanje RELY-ABLE ako nisu trajno prekinuli primenu ispitivanog leka u trenutku zaključne posete u sklopu ispitivanja RE-LY. Uključeni pacijenti su nastavili da primaju istu dvostruko slepu dozu dabigatraneteksilata koja im je metodom slučajnog izbora dodeljena u ispitivanju RE-LY, u trajanju do 43 meseca perioda praćenja nakon ispitivanja RE-LY (ukupna srednja

vrednost praćenja za RE-LY + RELY-ABLE bila je 4,5 godine). Uključeno je 5897 pacijenata koji su predstavljali 49% pacijenata prvobitno slučajno odabranih da primaju dabigatraneteksilat u ispitivanju RE-LY, kao i 86% pacijenata koji su bili pogodni za ispitivanje RELY-ABLE.

Tokom dodatne 2,5 godine terapije u ispitivanju RELY-ABLE, uz maksimalnu izloženost dužu od 6 godina (ukupna izloženost u RELY + RELY-ABLE), dugotrajan bezbednosni profil dabigatraneteksilata potvrđen je za obe ispitivane doze, 110 mg dva puta dnevno i 150 mg dva puta dnevno. Nisu primećeni novi nalazi u vezi bezbednosti.

Stope ishoda događaja, uključujući velika krvarenja 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 bezbednosti i efikasnosti dabigatraneteksilata u svakodnevnoj kliničkoj praksi kod novodijagnostikovanih pacijenata sa NVAF. Ispitivanje je uključilo 4859 pacijenata na dabigatraneteksilatu (55% je bilo lečeno dozom od 150 mg dva puta dnevno, 43% je bilo lečeno dozom od 110 mg dva puta dnevno, 2% je bilo lečeno dozom od 75 mg dva puta dnevno). Pacijenti su bili praćeni tokom 2 godine. Srednja vrednost CHADS<sub>2</sub> i HAS-BLED skorova bila je 1,9 odnosno 1,2. Srednja vrednost vremena praćenja tokom terapije bila je 18,3 meseci. Veliko krvarenje javilo se kod 0,97 na 100 pacijent-godina. Životno ugrožavajuće krvarenje bilo je zabeleženo kod 0,46 na 100 pacijent-godina, intrakranijalno krvarenje kod 0,17 na 100 pacijent-godina i gastrointestinalno krvarenje kod 0,60 na 100 pacijent-godina. Moždani udar se javio kod 0,65 na 100 pacijent-godina.

Pored toga, u neintervencijskom ispitivanju [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] kod više od 134000 starijih pacijenata sa NVAF u Sjedinjenim Američkim Državama (što je rezultovalo vremenom praćenja od više od 37500 pacijent-godina tokom terapije), terapija dabigatraneteksilat (84% pacijenata lečenih dozom od 150 mg dva puta dnevno, 16% pacijenata lečenih dozom od 75 mg dva puta dnevno) bila je povezana sa smanjenim rizikom od ishemijskog moždanog udara (*hazard ratio* 0,80, 95% interval pouzdanosti [CI] 0,67-0,96), intrakranijalnog krvarenja (*hazard ratio* 0,34, CI 0,26-0,46) i smrtnosti (*hazard ratio* 0,86, CI 0,77-0,96) kao i sa povećanim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja (*hazard ratio* 1,28, CI 1,14-1,44) u poređenju sa varfarinom. Za veliko krvarenje nije bila pronađena razlika (*hazard ratio* 0,97, CI 0,88-1,07).

Ova zapažanja u kliničkoj praksi u skladu su sa profilom bezbednosti i efikasnosti dabigatraneteksilata ustanovljenom za ovu indikaciju u ispitivanju RE-LY.

#### *Pacijenti koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) sa ugradnjom stenta*

Prospektivno, randomizovano, otvoreno ispitivanje (faze IIIb) sa maskiranim ishodom (PROBE) za procenu dvojne terapije dabigatraneteksilatom (110 mg ili 150 mg dva puta dnevno) plus klopidogrel ili tikagrelor (antagonisti receptora P2Y<sub>12</sub>) u odnosu na trojnu terapiju varfarinom (uz prilagođeni INR 2,0-3,0) plus klopidogrel ili tikagrelor i ASK, sprovedeno je kod 2725 pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su bili podvrgnuti zahvatu PCI sa ugradnjom stenta (RE-DUAL PCI). Pacijenti su bili randomizovani u grupu koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom u dozi od 110 mg dva puta dnevno, grupu koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom u dozi od 150 mg dva puta dnevno ili u grupu koja je primala trojnu terapiju varfarinom. Stariji pacijenti izvan Sjedinjenih Američkih Država (stariji ≥ 80 godina u svim državama, sa ≥ 70 godina za Japan) nasumično su bili dodeljeni u grupu koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom u dozi od 110 mg ili grupu koja je primala trojnu terapiju sa varfarinom. Primarni parametar praćenja je bio kombinovan i uključivao je velika krvarenja na osnovu definicije ISTH ili klinički značajan događaj krvarenja koje nije veliko.

Incidenca pojava iz primarnog parametra praćenja bila je 15,4% (151 pacijent) u grupi koja je primala dvojnu terapiju sa dabigatraneteksilatom u dozi od 110 mg u poređenju sa 26,9% (264 pacijenta) u grupi koja je primala trojnu terapiju sa varfarinom (HR 0,52; 95% CI 0,42; 0,63; p<0,0001 za neinferiornost i p<0,0001 za superiornost) i 20,2% (154 pacijenta) u grupi koja je primala dvojnu terapiju sa dabigatraneteksilatom u dozi od 150 mg u poređenju sa 25,7% (196 pacijenta) u odgovarajućoj grupi koja je primala trojnu terapiju sa

varfarinom (HR 0,72; 95% CI 0,58; 0,88;  $p < 0,0001$  za neinferiornost i  $p = 0,002$  za superiornost). U delu deskriptivne analize, događaji velikog krvarenja prema TIMI kriterijumima, tj. tromboliza kod infarkta miokarda (eng. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*, TIMI) je bila ređa u obe grupe koje su primale dvojni terapiju sa dabigatraneteksilatom nego u grupi koja je primala trojnu terapiju sa varfarinom: 14 događaja (1,4%) u grupi koja je primala dvojni terapiju sa dabigatraneteksilatom u dozi od 110 mg u poređenju sa 37 događaja (3,8%) u grupi koja je primala trojnu terapiju sa varfarinom (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68;  $P = 0,002$ ) i 16 događaja (2,1%) u grupi koja je primala dvojni terapiju sa dabigatraneteksilatom u dozi od 150 mg u poređenju sa 30 događaja (3,9%) u odgovarajućoj grupi koja je primala trojnu terapiju sa varfarinom (HR 0,51; 95% CI 0,28; 0,93;  $P = 0,03$ ). Obe dvojno-terapijske grupe sa dabigatraneteksilatom imale su manje stope intrakranijalnog krvarenja od odgovarajuće grupe koje su primale trojnu terapiju sa varfarinom: 3 događaja (0,3%) u grupi koja je primala dvojni terapiju sa dabigatraneteksilatom u dozi od 110 mg u poređenju sa 10 događaja (1,0%) u grupi koja je primala trojnu terapiju sa varfarinom (HR 0,30; 95% CI 0,08; 1,07;  $p = 0,06$ ) i 1 događaj (0,1%) u grupi koja je primala dvojni terapiju sa dabigatraneteksilatom u dozi od 150 mg u poređenju sa 8 događaja (1,0%) u odgovarajućoj grupi koja je primala trojnu terapiju sa varfarinom (HR 0,12; 95% CI 0,02; 0,98;  $p = 0,047$ ). Incidenca kompozitnog parametra praćenja efikasnosti u pogledu smrti, tromboembolijskih događaja (infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija) ili neplanirane revaskularizacije u obe udružene-grupe koje su primale dvojni terapiju sa dabigatraneteksilatom bila je neinferiorna onoj u grupi koja je primala trojnu terapiju varfarinom (13,7% u odnosu na 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84; 1,29;  $p = 0,0047$  za neinferiornost). Nije bilo statističkih razlika u pojedinačnim komponentama kompozitnog parametra praćenja efikasnosti između bilo koje od grupa koje su primale dvojni terapiju sa dabigatraneteksilatom i grupe koja je primala trojnu terapiju sa varfarinom.

Ovo ispitivanje je pokazalo da je dvojni terapija dabigatraneteksilatom i antagonistom receptora P2Y12 značajno smanjila rizik od krvarenja u odnosu na trojnu terapiju varfarinom uz neinferiornost za kompozitni parametar praćenja tromboembolijskih događaja kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom koji su bili podvrgnuti zahvatu PCI sa ugradnjom stenta.

#### Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) kod odraslih pacijenata (terapija TDV/PE)

Efikasnost i bezbednost su ispitivane u dva multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, ponovljena ispitivanja sa paralelnim grupama, RE-COVER i RE-COVER II. Ova ispitivanja upoređivala su dabigatraneteksilat (150 mg dva puta na dan) sa varfarinom (ciljni INR 2,0-3,0) kod pacijenata sa akutnom TDV i/ili PE. Primarni cilj ovih ispitivanja bio je da se odredi da li je dabigatraneteksilat neinferioran u odnosu na varfarin u smanjenju događaja primarnog parametra praćenja koji se sastojao iz rekurentne simptomatske TDV i/ili PE i povezanih smrti tokom perioda lečenja u trajanju od 6 meseci.

U objedinjenim ispitivanjima RE-COVER i RE-COVER II, ukupno je randomizovano 5153 pacijenta, a 5107 je lečeno.

Trajanje lečenja fiksnom dozom dabigatrana bilo je 174,0 dana bez praćenja koagulacije. Za pacijente randomizovane na varfarin, medijana vremena u terapijskom opsegu (INR 2,0 do 3,0) bila je 60,6%.

Ispitivanja su pokazala da lečenje dabigatraneteksilatom u dozi od 150 mg dva puta na dan nije bilo inferiorno u odnosu na lečenje varfarinom (granica neinferiornosti za RE-COVER i RE-COVER II: 3,6 za razliku rizika i 2,75 za *hazard ratio*).

**Tabela 27: Analiza primarnih i sekundarnih parametara praćenja efikasnosti (VTE je kompozit od TDV i/ili PE) do kraja post-terapijskog perioda iz objedinjenih ispitivanja RE-COVER i RE-COVER II**

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Varfarin
Lečeni pacijenti	2553	2554

Rekurentna simptomatska VTE i smrt povezana sa VTE	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
<i>Hazard ratio</i> u odnosu na varfarin (interval pouzdanosti 95%)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundarni parametri praćenja efikasnosti		
Rekurentna simptomatska VTE i smrti usled svih uzroka	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Interval pouzdanosti 95%	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomatska TDV	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Interval pouzdanosti 95%	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomatska PE	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Interval pouzdanosti 95%	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Smrti povezane sa VTE	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Interval pouzdanosti 95%	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Smrti usled svih uzroka	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Interval pouzdanosti 95%	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Prevenција rekurentne tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) kod odraslih osoba (prevencija TDV/PE)

Dva randomizovana, dvostruko slepa ispitivanja sa paralelnim grupama sprovedena su kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni antikoagulantnom terapijom. RE-MEDY, ispitivanje kontrolisano varfarinom, uključivalo je pacijente koji su se već lečili 3 do 12 meseci sa potrebom daljnjeg antikoagulantnog lečenja, a RE-SONATE, placebom kontrolisano ispitivanje, uključivalo je pacijente koji su se već lečili 6 do 18 meseci antagonistima vitamina K.

Cilj ispitivanja RE-MEDY bio je da se uporedi bezbednost i efikasnost oralnog dabigatraneteksilata (150 mg dva puta na dan) sa varfarinom (ciljni INR 2,0-3,0) u dugotrajnoj terapiji i prevenciji rekurentne simptomatske TDV i/ili PE. Ukupno je bilo randomizovano 2866 pacijenata, a 2856 pacijenata je lečeno. Trajanje terapije dabigatraneteksilatom variralo je od 6 do 36 meseci (medijana 534,0 dana). Za pacijente randomizovane na varfarin, medijana vremena u terapijskom opsegu (INR 2,0-3,0) bila je 64,9%.

U ispitivanju RE-MEDY se pokazalo da terapija dabigatraneteksilatom u dozi od 150 mg dva puta na dan nije bila inferiorna u odnosu na varfarin (granica neinferiornosti: 2,85 za *hazard ratio* i 2,8 za razliku rizika).

**Tabela 28: Analiza primarnih i sekundarnih parametara praćenja efikasnosti (VTE je kompozit od TDV i/ili PE) do kraja post-terapijskog perioda iz ispitivanja RE-MEDY**

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Varfarin
Lečeni pacijenti	1430	1426
Rekurentna simptomatska VTE i smrt povezana sa VTE	26 (1,8%)	18 (1,3%)
<i>Hazard ratio</i> u odnosu na varfarin (interval pouzdanosti 95%)	1,44 (0,78; 2,64)	
Granica neinferiornosti	2,85	
Pacijenti sa događajem nakon 18 meseci	22	17
Kumulativni rizik nakon 18 meseci (%)	1,7	1,4
Razlika rizika u odnosu na varfarin (%)	0,4	
Interval pouzdanosti 95%		
Granica neinferiornosti	2,8	
Sekundarni parametri praćenja efikasnosti		
Rekurentna simptomatska VTE i smrti usled svih uzroka	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Interval pouzdanosti 95%	2,12; 3,95	1,77; 3,48

Simptomatska TDV	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Interval pouzdanosti 95%	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Simptomatska PE	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Interval pouzdanosti 95%	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Smrti povezane sa VTE	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Interval pouzdanosti 95%	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Smrti usled 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 procena superiornosti dabigatraneteksilata u odnosu na placebo u prevenciji rekurentne simptomatske TDV i/ili PE kod pacijenata koji su već završili 6-18 meseci lečenja sa VKA. Predviđena terapija je bila primena dabigatraneteksilata u dozi od 150 mg dva puta na dan 6 meseci bez potrebe za praćenjem.

Ispitivanje RE-SONATE je pokazalo da je dabigatraneteksilat bio superioran u odnosu na placebo u prevenciji rekurentnih simptomatskih događaja TDV/PE uključujući neobjašnjene smrti, sa smanjenjem rizika sa 5,6% na 0,4% (smanjenje relativnog rizika 92% na osnovu vrednosti *hazard ratio*) tokom perioda lečenja ( $p < 0,0001$ ). Sve sekundarne analize kao i analize osetljivosti primarnog parametra praćenja i svih sekundarnih parametara praćenja pokazale su superiornost dabigatraneteksilata u odnosu na placebo.

Ispitivanje je uključivalo period opservacije u trajanju od 12 meseci nakon prekida lečenja. Nakon prekida primene ispitivanog leka efekat se održavao do kraja perioda praćenja, što ukazuje da se početno dejstvo dabigatraneteksilata održalo. Nije bio primećen povratni (*rebound*) efekat. Na kraju praćenja stopa VTE događaja kod pacijenata lečenih dabigatraneteksilatom bila je 6,9% prema 10,7% u placebo grupi (*hazard ratio* 0,61 (95% CI 0,42; 0,88),  $p = 0,0082$ ).

**Tabela 29: Analiza primarnih i sekundarnih parametara praćenja efikasnosti (VTE je kompozit od TDV i/ili PE) do kraja post-terapijskog perioda iz ispitivanja RE-SONATE**

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Placebo
Lečeni pacijenti	681	662
Rekurentna simptomatska VTE i povezane smrti	3 (0,4%)	37 (5,6%)
<i>Hazard ratio</i> u odnosu na placebo (interval pouzdanosti 95%)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-vrednost za superiornost	< 0,0001	
Sekundarni parametri praćenja efikasnosti		
Rekurentna simptomatska VTE i smrti usled svih uzroka	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Interval pouzdanosti 95%	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomatska TDV	2 (0,3%)	23 (3,5%)
Interval pouzdanosti 95%	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomatska PE	1 (0,1%)	14 (2,1%)
Interval pouzdanosti 95%	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Smrti povezane sa VTE	0 (0)	0 (0)
Interval pouzdanosti 95%	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Neobjašnjene smrti	0 (0)	2 (0,3%)
Interval pouzdanosti 95%	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Smrti usled svih uzroka	0 (0)	2 (0,3%)
Interval pouzdanosti 95%	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klinička ispitivanja u prevenciji tromboembolije kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima

Klinička studija faze II ispitivala je dabigatraneteksilat i varfarin kod ukupno 252 pacijenata sa nedavno ugrađenim mehaničkim srčanim zaliscima (tj. tokom trenutne 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 (npr. 3. dana) nakon hirurškog zahvata zamene srčanog zaliska (videti odeljak 4.3).

### Pedijatrijska populacija

#### Klinička ispitivanja u profilaksi VTE nakon velikog hirurškog zahvata zamene zgloba

#### Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa NVAF sa jednim ili više faktora rizika

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenje rezultata ispitivanja za dabigatraneteksilat u svim podgrupama pedijatrijske populacije za indikaciju primarne prevencije VTE kod pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka ili kolena i za indikaciju prevencije moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

#### Terapija VTE i prevencija rekurentne 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 starosti. 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 je lečeno prema SOC (1 randomizovani pacijent nije bio lečen). 168 pacijenata je bilo starosti od 12 do manje od 18 godina, 64 pacijenta od 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 rekurentne 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 leka, 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

Studija za procenu postoperativne resorpcije dabigatraneteksilata, 1-3 sata nakon hirurškog zahvata, pokazala 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 kao posledica faktora kao što su anestezija, GI pareza i sam hirurški zahvat, nezavisno od formulacije leka. U jednoj od studija je primećeno 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 treba uvek 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 eliminisana je 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 aktivne 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 bieksponecijalno 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 30.

### 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 30: Poluvreme eliminacije dabigatrana kod zdravih ispitanika i pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega**

Brzina glomerularne filtracije (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 pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne insuficijencije bez atrijske 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. Antikoagulatna aktivnost dabigatrana se smanjivala sa smanjenjem njegove koncentracije u plazmi, a ovo nije uticalo na farmakokinetički/farmakodinamski odnos (PK/PD).

Medijana vrednosti CrCL u ispitivanju RE-LY bila je 68,4 ml/min. Skoro polovina (45,8%) pacijenata u ispitivanju RE-LY imala je CrCL > 50 - < 80 ml/min. Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL između 30-50 ml/min) u proseku su imali 2,29 puta i 1,81-puta veće koncentracije dabigatrana u plazmi pre i posle doze, u poređenju sa pacijentima bez oštećenja funkcije bubrega (CrCL ≥ 80 ml/min).

Medijana vrednosti CrCL u ispitivanju RE-COVER bila je 100,3 ml/min. 21,7% pacijenata je imalo blago oštećenje funkcije bubrega (CrCL > 50 - < 80 ml/min) i 4,5% pacijenata imalo je umereno oštećenje funkcije bubrega (CrCL između 30 i 50 ml/min). Pacijenti sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega imali su pri stanju ravnoteže, prosečno 1,7 puta odnosno 3,4 puta veće koncentracije dabigatrana u plazmi pre doziranja, u poređenju sa pacijentima sa CrCL > 80 ml/min. Slične vrednosti za CrCL pronađene su i u ispitivanju RE-COVER II.

Medijane vrednosti CrCL u ispitivanjima RE-MEDY i RE-SONATE bile su, redom 99,0 ml/min i 99,7 ml/min. 22,9% i 22,5% pacijenata 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 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 oko 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. Kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom žene su u proseku imale 30% veće minimalne koncentracije kao i koncentracije dabigatrana nakon doziranja. Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2).

#### 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, odnosno 99,1 nanograma/ml u grupama pedijatrijskih pacijenata sa VTE od 0 do < 2 godine, 2 do < 12 godina, odnosno 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. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički 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.

Uticaj 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 veća izloženost 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 dabigatraneteksilatmesilata, se zadržava 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),  
FD&C Blue 2/indigo Carmine (E-132).

## **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.

*Trazentix, 110 mg, 30 kapsula:* 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.

*Trazentix, 110 mg, 60 kapsula:* Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera deljivih na pojedinačne doze (6 x (10 x 1) - ukupno 60 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 je po liniji perforacije je potrebno odvojiti od blister pločice.
- Foliju blistera treba odlepiti tako da se može izvaditi kapsula.
- 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**

*Trazentix, 110 mg, 30 kapsula:*000461346 2023

*Trazentix, 110 mg, 60 kapsula:*000461347 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.