

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pradaxa®; 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 sa svetloplavom, neprovidnom kapom i svetloplavim, neprovidnim telom veličine 1 (približno. 19 × 7 mm), punjene žućkastim peletama. Na kapi je odštampan logo kompanije Boehringer Ingelheim, a na telu je odštampana oznaka „R110“.

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 ≥ 75 godina; srčana insuficijencija (NYHA klasa $\geq$ II); dijabetes melitus; hipertenzija.

Terapija duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih..

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 Pradaxa, kapsule se može 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 VTE u ortopedskoj hirurgiji

Preporučene doze dabigatraneteksilata i trajanje terapije kod primarne prevencije VTE u ortopedskoj hirurgiji prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1: Preporuke za doziranje i trajanje terapije kod primarne prevencije VTE u ortopedskoj hirurgiji

	Početak terapije na dan hirurškog zahvata 1-4 sata nakon završetka hirurškog zahvata	Doza održavanja počevši od prvog dana nakon hirurškog zahvata	Trajanje primene doze održavanja
Pacijenti nakon elektivnog hirurškog zahvata totalne zamene kolena	jedna kapsula dabigatraneteksilata od 110 mg	220 mg dabigatraneteksilata uzetog jednom dnevno u vidu 2 kapsule od 110 mg	10 dana
Pacijenti nakon elektivnog hirurškog zahvata totalne zamene kuka			28-35 dana
<i><u>Preporučeno smanjenje doze</u></i>			
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 s umerenim oštećenjem funkcije bubrega koji se istovremeno leče verapamilom videti Posebne populacije

Kod oba tipa hirurškog zahvata, ako hemostaza nije obezbeđena, početak terapije treba odložiti. Ako se terapija ne započne na dan hirurškog zahvata, onda terapiju treba započeti sa 2 kapsule jednom dnevno.

Procena funkcije bubrega pre i tokom terapije dabigatraneteksilatom

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

- Funkciju bubrega treba proceniti izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCL) pre započinjanja terapije dabigatraneteksilatom kako 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 takođe treba proceniti i kada se sumnja na slabljenje funkcije bubrega tokom terapije (npr. hipovolemija, dehidracija, i u slučaju istovremene primene određenih lekova).

Metoda koja se koristi za procenu funkcije bubrega (CrCL u mL/min) je *Cockcroft-Gault* metoda.

Propuštena doza

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

Ne sme se uzimati dvostruka doza da bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze.

Prekid primene dabigatraneteksilata

Terapija dabigatraneteksilatom se ne sme prekinuti bez saveta lekara. Pacijente treba uputiti da se obrate ordinirajućem lekaru ako se razviju gastrointestinalni simptomi, kao što je dispepsija (videti odeljak 4.8).

Promena terapije

Prelaz sa dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans:

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

Prelaz sa parenteralnog antikoagulansa na dabigatraneteksilat:

Potrebno je prekinuti primenu parenteralnog antikoagulansa i započeti terapiju dabigatraneteksilatom 0-2 sata pre vremena predvišenog za sledeću dozu dosadašnje terapije, ili u trenutku prekida u slučaju kontinuirane terapije (npr. intravenski nefrakcionirani 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 prethodno navedenu tabelu 1 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 su na istovremenoj terapiji verapamilom, treba razmotriti smanjenje doze dabigatraneteksilata na 75 mg dnevno (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata >75 godina preporučuje se smanjenje doze (videti prethodno navedenu tabelu 1 i odeljke 4.4 i 5.1).

Telesna masa

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

Pol

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primene dabigatraneteksilata u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji primarne prevencije VTE kod pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka ili totalne zamene kolena.

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

Lečenje DVT i PE i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih (DVT/PE)

Preporučene doze dabigatraneteksilata u indikaciji prevencije MU i SE kod AF, DVT i PE prikazane su u tabeli 2.

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

	Preporučena doza
Prevencija 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 DVT i PE i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih (DVT/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
<u>Preporučeno smanjenje doze</u>	
Pacijenti starosti ≥ 80 godina	dnevna doza dabigatraneteksilata od 220 mg uzeta u vidu jedne kapsule od 110 mg dva puta dnevno
Pacijenti koji istovremeno primaju verapamil	
<u>Razmotriti smanjenje doze</u>	
Pacijenti starosti između 75-80 godina	dnevna doza dabigatraneteksilata od 300 mg ili 220 mg odabira se na osnovu individualne procene rizika od tromboembolije i rizika od krvarenja
Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30-50 mL/min)	
Pacijenti s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom	
Drugi pacijenti sa povećanim rizikom od krvarenja	

Kod DVT/PE, preporuka za uzimanje 220 mg dabigatraneteksilata uzetog u vidu jedne kapsule od 110 mg dva puta dnevno zasniva se na farmakokinetičkim i farmakodinamičkim analizama i nije ispitivana u ovom kliničkom okruženju. 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 prelaza na drugu prihvatljivu terapiju za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije povezanih s atrijalnom fibrilacijom ili za DVT/PE.

Procena funkcije bubrega pre i tokom terapije dabigatraneteksilatom

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

- Funkciju bubrega treba proceniti izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCL) pre započinjanja terapije dabigatraneteksilatom kako 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 takođe treba proceniti i kada se sumnja na slabljenje funkcije bubrega tokom terapije (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istovremene primene 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 na mogućnost smanjenja ili pogoršanja funkcije bubrega (npr. hipovolemija, dehidracija, i u slučaju istovremene primene određenih lekova).

Metoda koja se koristi za procenu funkcije bubrega (CrCL u mL/min) je *Cockcroft-Gault* metoda.

Trajanje primene

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

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

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

Propuštena doza

Zaboravljena doza dabigatraneteksilata se i dalje 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 dvostruka doza da bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze.

Prekid primene dabigatraneteksilata

Terapija dabigatraneteksilatom se ne sme prekinuti bez saveta lekara. Pacijente treba uputiti da se obrate ordinirajućem lekaru ako se razviju gastrointestinalni simptomi, kao što je dispepsija (videti odeljak 4.8).

Promena terapije

Prelaz 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).

Prelaz sa parenteralnog antikoagulana 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 nefrakcionirani heparin (NFH) (videti odeljak 4.5).

Prelaz sa dabigatraneteksilata na antagoniste Vitamina K (engl. *vitamin K antagonists* VKA):

Vreme početka primene VKA treba prilagoditi na osnovu CrCL, na sledeći način:

- CrCL ≥ 50 mL/min, započeti primenu VKA 3 dana pre prekida primene dabigatraneteksilata
- CrCL ≥ 30 -<50 mL/min, započeti 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 pokazati efekat VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primene dabigatraneteksilata. Do tada, potreban je oprez u interpretaciji INR vrednosti.

Prelaz sa VKA na dabigatraneteksilat:

Primenu VKA treba obustaviti. Dabigatraneteksilat se može davati čim INR dostigne vrednost $< 2,0$.

Kardioverzija (prevencija MU i SE kod AF)

Pacijenti mogu da ostanu na dabigatraneteksilatu i dok se podvrgavaju kardioverziji.

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

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

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

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

Posebne populacije

Stariji pacijenti

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

Pacijenti u riziku od krvarenja

Pacijente sa povećanim rizikom od krvarenja (videti odeljke 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) treba pažljivo klinički pratiti (tražiti znake 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 da se identifikuju pacijenti sa povećanim rizikom od krvarenja usled prekomerne izloženosti dabigatranu. Kada se prekomerna izloženost dabigatranu identifikuje kod pacijenata u visokom riziku od krvarenja, preporučuje se da se smanjena doza od 220 mg uzima u vidu jedne kapsule od 110 mg dva puta na dan. Kada dođe do klinički relevantnog krvarenja, terapiju treba prekinuti.

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

Oštećenje funkcije bubrega

Terapija dabigatraneteksilatom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$) je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCL} 50 - \leq 80 \text{ mL/min}$). Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCL} 30\text{-}50 \text{ mL/min}$) preporučena doza dabigatraneteksilata je isto 300 mg, uzeta u vidu jedne kapsule od 150 mg dva puta na dan. Međutim, kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja treba razmotriti smanjenje doze dabigatraneteksilata na 220 mg, koja se uzima 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 pri istovremenoj upotrebi sa amjodaronom ili hinidinom (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2).

Preporučuje se smanjenje doze pri istovremenoj primeni verapamila (videti prethodno navedenu tabelu 2 i odeljke 4.4 i 4.5). U toj situaciji dabigatraneteksilat i verapamil treba uzimati u isto vreme.

Telesna masa

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

Pol

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primene dabigatraneteksilata u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji prevencije 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 dvaput dnevno, jednu dozu ujutro i jednu dozu uveče, približno u isto vreme svakog dana. Potrebno je da interval doziranja iznosi što je moguće bliže intervalu od 12 sati.

Preporučena doza dabigatraneteksilat kapsula se zasniva 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) po telesnoj masi pacijenta u kilogramima (kg) i njegovom 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) korišćenjem *Schwartz*-ove formule (proveriti u nadležnoj laboratoriji koja se metoda koristi za procenu kreatinina).

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

Pacijenti sa eGFR ≥ 50 mL/min/1,73 m² potrebno je 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 i dalje 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 dvostruka doza da bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze.

Prekid primene dabigatraneteksilata

Terapija dabigatraneteksilatom se ne sme prekinuti bez saveta lekara. Pacijente ili njihove negovatelje treba uputiti da se obrate ordinirajućem 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 (VKA):

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

Budući da dabigatraneteksilat može uticati na vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (INR), INR će bolje pokazati efekat 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 obustaviti. Dabigatraneteksilat se može davati čim INR dostigne vrednost $< 2,0$.

Način primene

Ovaj lek je namenjen za oralnu upotrebu.

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

Pacijente treba uputiti da ne otvaraju kapsule, 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 oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) kod odraslih pacijenata.
- Vrednost $\text{eGFR} < 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ kod pedijatrijskih pacijenata.
- Aktivno, klinički značajno krvarenje.
- Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje. Ovo može da uključuje tekuće ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, prisustvo malignih neoplazmi u visokom riziku od krvarenja, nedavnu povreda mozga ili kičmene moždine, nedavne hiruške zahvate na mozgu, kičmenoj moždini ili očima, skoriju intrakranijalnu hemoragiju, prisustvo ezofagealnih variksa ili sumnja na njih, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veći intraspinalni ili intracerebralni vaskularni poremećaji.
- Istovremena terapija bilo kojim drugim antikoagulantom npr. nefrakcionisani heparin (NFH), niskomolekularni heparini (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuks, itd.), oralni antikoagulansi (varfarin, rivaroksaban, apiksaban itd.), osim u specifičnim okolnostima. To su prelazak sa jedne na drugu antikoagulationu 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 atrijalne fibrilacije (videti odeljak 4.5)

- Oštećenje funkcije jetre ili bolest jetre koji mogu da imaju uticaj na preživljavanje pacijenta.
- Istovremena terapija sledećim snažnim P-gp inhibitorima: sistemski primenjenim ketokonazolom, ciklosporinom, itraconazolom, i 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 leka

Rizik od krvarenja

Dabigatraneteksilat treba pažljivo koristiti u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja, kao i u situacijama kada se istovremeno koriste lekovi koji utiču na hemostazu inhibicijom agregacije trombocita. Krvarenje može da se desi 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 po životno ugrožavajućeg ili nekontrolisanog krvarenja, kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva dabigatrana, dostupan je specifičan antagonist idarucizumab. Efikasnost i bezbednost idarucizumaba nije ustanovljena kod pedijatrijskih pacijenata. Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom. Za odrasle pacijente, druge moguće opcije su sveža puna krv ili sveža smrznuta plazma, koncentrat faktora koagulacije (aktivirani ili neaktivirani), rekombinantni faktor VIIa ili koncentrat trombocita (videti takođe odeljak 4.9).

U kliničkim ispitivanjima dabigatraneteksilat je bio povezan sa većim stopama velikog gastrointestinalnog (GI) krvarenja. Ovaj povećani rizik se beleži kod pacijenata starijeg životnog doba (≥ 75 godina) koji su primali dnevnu dozu od 150 mg dva puta dnevno. Dodatni faktori rizika (videti takođe tabelu 5) uključuju istovremenu terapiju sa inhibitorima agregacije trombocita kao što su klopidoogrel i acetilsalicilatna kiselina (ASK) ili nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), kao i prisustvo ezofagitisa, gastritisa ili gastroezofagealnog refluksa.

Faktori rizika

U Tabeli 5 sažeti su faktori koji mogu da povećaju rizik od hemoragije.

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

	Faktori rizika
Farmakodinamski i farmakokinetički faktori	Starost ≥ 75 godina
Faktori koji povećavaju koncentracije dabigatrana u plazmi	<u>Značajni:</u> • Umereno oštećenje funkcije bubrega kod odraslih pacijenata (30-50 mL/min CrCL) • Snažni P-gp inhibitori (videti odeljak 4.3 i 4.5) • Istovremena primena blagih do umerenih P-gp inhibitora (npr. amjodaron, verapamil, hinidin i tikagrelor; (videti odeljak 4.5)) <u>Manje značajni:</u> • Mala telesna masa (< 50 kg) kod odraslih pacijenata
Farmakodinamske interakcije (videti odeljak 4.5)	• ASK i drugi inhibitori agregacije trombocita kao što je klopidoogrel • NSAIL • SSRI ili SNRI • Ostali agensi koji mogu negativno uticati na hemostazu

Bolesti / procedure sa posebnim rizikom od krvarenja	• Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije • Trombocitopenija ili funkcionalni trombocitni deficit • Skorija biopsija ili teža trauma • Bakterijski endokarditis • Ezofagitis, gastritis ili gastroezofagealni refluks
--	---

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

Nije ispitana istovremena primena leka dabigatraneteksilat i P gp inhibitora 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 farmakološkog lečenja (poput NSAIL, inhibitora agregacije trombocita, SSRI i SNRI, videti odeljak 4.5), koji značajno povećavaju rizik od velikog krvarenja zahtevaju pažljivu procenu odnosa koristi i rizika. Dabigatraneteksilat treba primeniti samo ako je korist veća od rizika 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 ovih pacijenata dabigatraneteksilat je potrebno dati samo ako je očekivana korist veća od rizika 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 lek dabigatraneteksilat primenjuje istovremeno s verapamilom, amjodaronom, hinidinom ili klaritromicinom (P-gp inhibitori), posebno u slučaju krvarenja, naročito kod pacijenata koji imaju smanjenu funkciju bubrega (videti odeljak 4.5).

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

Prekid primene dabigatraneteksilata

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

Ukoliko se javi teško krvarenje, terapiju treba prekinuti i istražiti izvor krvarenja i može se razmotriti primena specifičnog antagoniste (idarucizumab) kod odraslih pacijenata. Efikasnost i bezbednost idarucizumaba nije ustanovljena kod pedijatrijskih pacijenata. Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom.

Primena inhibitora protonske pumpe

Da bi se sprečilo gastrointestinalno krvarenje, može se razmotriti primena inhibitora protonske pumpe (engl. *proton-pump inhibitor* PPI). U slučaju pedijatrijskih pacijenata moraju se slediti preporuke koje se nalaze u lokalnim informacijama o leku za inhibitore protonske pumpe.

Mada terapija ovim lekom u principu ne zahteva rutinsko praćenje antikoagulantnog efekta, merenje antikoagulantnog efekta koji je postignut sa dabigatranom može da bude od koristi kako bi se otkrila preterano velika izloženost dabigatranu ukoliko postoje dodatni faktori rizika.

Razblaženo trombinsko vreme (*engl. diluted thrombin time, dTT*), ekarinsko vreme koagulacije (*engl. ecarin clotting time, ECT*) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (*engl. activated partial thromboplastin time, aPTT*) mogu da obezbede korisne informacije, ali i 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 ne treba određivati.

Tabela 6 prikazuje granične vrednosti testa koagulacije kod odraslih pacijenata pri 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 testa koagulacije kod odraslih pacijenata pri kraju intervala doziranja koje mogu da budu povezane sa povećanim rizikom od krvarenja.

Test (na kraju intervala doziranja)	Indikacija	
	Primarna prevencija VTE u ortopedskoj hirurgiji	Prevencija MU i SE kod AF, DVT/PE
dTT [nanograma/mL]	> 67	> 200
ECT [x-puta povećane vrednosti iznad normalnih vrednosti]	Nema podataka	> 3
aPTT [x-puta povećane vrednosti iznad normalnih vrednosti]	> 1,3	> 2
INR	Ne treba određivati	Ne treba određivati

Primena fibrinolitičkih lekova u terapiji akutnog ishemijskog moždanog udara

Primena fibrinolitičkih lekova u terapiji akutnog ishemijskog moždanog udara se može razmotriti kod pacijenata čije vrednosti dTT, ECT ili aPTT ne prelaze GGN prema lokalnim referentnim vrednostima.

Hirurške ili druge intervencije

Pacijenti koji primaju dabigatraneteksilat i podvrgavaju se hirurškim ili drugim invazivnim procedurama su u povećanom riziku od krvarenja. Prema tome, hirurške intervencije mogu da iziskuju privremeni prekid primene dabigatraneteksilata.

U slučaju kardioverzije, pacijenti mogu da ostanu na terapiji dabigatraneteksilatom. Nema dostupnih podataka za lečenje dabigatraneteksilatom 110 mg dvaput-dnevno kod pacijenata podvrgnutih kateterskoj ablaciji zbog atrijalne fibrilacije (videti odeljak 4.2).

Kada se terapija privremeno obustavi zbog intervencije, potreban je oprez i praćenje antikoagulanasa. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom klirens dabigatrana može da potraje duže (videti odeljak 5.2). Ovo treba uzeti u obzir 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 i dalje smanjena.

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. Efikasnost i bezbednost idarucizumaba nije ustanovljena kod pedijatrijskih pacijenata. Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom.

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, ukoliko postoji mogućnost, odložiti za najmanje 12 sati nakon poslednje doze. Ako se hirurški zahvat ne može odložiti, rizik od krvarenja se može biti povećan. Potrebno je proceniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Elektivni hirurški zahvati

Ukoliko postoji mogućnost, primenu dabigatraneteksilata je potrebno prekinuti najmanje 24 sata pre invazivnih ili hirurških postupaka. Kod pacijenata s 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 obustavu terapije pre hirurških ili invazivnih procedura kod odraslih pacijenata.

Tabela 7: Pravila za obustavu terapije pre hirurških ili invazivnih procedura kod odraslih pacijenata.

Bubrežna funkcija (CrCL mL/min)	Procenjeno poluvreme eliminacije (sati)	Primenu leka dabigatraneteksilat treba prekinuti pre elektivne hirurgije	
		Veliki rizik od krvarenja ili velika hirurška-intervencija	Standardni rizik
≥ 80	~ 13	2 dana pre	24 sata pre
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 dana pre	1-2 dana pre
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dana pre	2-3 dana pre (> 48 sati)

Pravila prekida terapije pre invazivnih ili hirurških procedura za pedijatrijske pacijente sažeto su prikazana u tabeli 8.

Tabela 8: Pravila prekida terapije pre invazivnih ili hirurških procedura za pedijatrijske pacijente

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

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Procedure 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 ponavljane punkcije i produžene upotrebe epiduralnih katetera. Posle uklanjanja katetera potrebno je da prođe interval

od najmanje 2 sata pre primene prve doze dabigatraneteksilata. Kod ovih pacijenata je potrebna česta kontrola da se prepoznaju neurološki znaci i simptomi spinalnog ili epiduralnog hematoma.

Postoperativna faza

Terapiju dabigatraneteksilat treba nastaviti/započeti posle invazivne procedure ili hirurške intervencije što ranije, 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, pre svega pacijente sa smanjenom funkcijom bubrega (videti takođe tabelu 5) treba lečiti oprezno (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Pacijenti u velikom riziku od mortaliteta prilikom hirurških intervencija i sa intrinzičnim faktorima rizika za tromboembolijske događaje

Podaci o efikasnosti i bezbednosti dabigatraneteksilata za ovu grupu pacijenata su sasvim ograničeni, pa zbog toga njih treba lečiti sa oprezom.

Operacija preloma kuka

Nema podataka o upotrebi dabigatraneteksilata kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji zbog preloma kuka. Stoga se ova terapija ne preporučuje.

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa povećanim vrednostima enzima jetre >2 gornje granice normalne vrednosti (GGN) bili su isključeni iz glavnih kliničkih ispitivanja. Ne postoji iskustvo u lečenju ove subpopulacije pacijenata, zbog toga se upotreba dabigatraneteksilata u ovoj populaciji ne preporučuje. Insuficijencija jetre ili oboljenja jetre koja mogu imati uticaj na preživljavanje su kontraindikacije za primenu (videti odeljak 4.3).

Interakcije s induktorima P-glikoproteina

Istovremena primena sa induktorima P-glikoproteina može da izazove smanjenje koncentracije dabigatrana u plazmi i treba je izbegavati (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

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

Infarkt miokarda

U studiji faze III, RE-LY (prevencija MU i SE kod AF-videti odeljak 5.1) sveukupna stopa IM iznosila je 0,82% godišnje za dabigatraneteksilat 110 mg dva puta na dan, 0,81% godišnje za dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan i 0,64 % godišnje za varfarin, gde se beleži povećanje rizika za dabigatran od 29 %, odnosno 27 % u poređenju sa varfarinom. Nezavisno od terapije, najveći apsolutni rizik od IM beležio se u sledećim podgrupama, i to sa sličnim relativnim rizikom: pacijenti koji su već imali IM, pacijenti ≥ 65 godina koji imaju ili dijabetes ili koronarnu arterijsku bolest, pacijenti sa ejekcionom frakcijom leve komore < 40 %, i pacijenti sa umerenim poremećajem funkcije bubrega. Štaviše, veći rizik od IM beleži se kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ASK plus klopidogetrel, ili samo klopidogetrel.

U tri aktivno kontrolisana DVT/PE ispitivanja faze III prijavljena je veća stopa IM za pacijente koji su primali dabigatraneteksilat nego za pacijente koji su primali varfarin: 0,4% u poređenju sa 0,2% u

kratkotrajnim ispitivanjima RE-COVER i RE-COVER II; i 0,8% u poređenju sa 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 s placebom, stopa IM je iznosila 0,1% za pacijente koji su primali dabigatraneteksilat i 0,2% za pacijente koji su primali placebo.

Pacijenti sa kancerom u aktivnoj fazi bolesti (DVT/PE, pedijatrijska VTE)

Efikasnost i bezbednost kod DVT/PE još uvek nisu utvrđene za pacijente sa kancerom u aktivnoj fazi bolesti. Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti za pedijatrijske pacijente sa rakom 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 parenteralno.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije na nivou transportnih mehanizama

Dabigatraneteksilat je supstrat za efluks transportnog proteina 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 opisano, pažljivo kliničko praćenje (u smislu traženja znakova krvarenja ili anemije) se zahteva kada se dabigatran primenjuje istovremeno sa snažnim P-gp inhibitorima. Kod primene u kombinaciji s nekim P-gp inhibitorima mogu biti potrebna smanjenja doza (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 $PIK_{0-\infty}$, 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 ponovljenih doza od 400 mg ketokonazola uzetih oralno jednom dnevno.
Dronedaron	Kada su se dabigatraneteksilat i dronedaron primenjivali istovremeno, ukupne $PIK_{0-\infty}$, i C_{max} vrednosti dabigatrana su se povećavale 2,4 puta, odnosno 2,3 puta nakon ponovljenih doza od 400 mg dronedarona dva puta dnevno, i za oko 2,1 puta, 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 s ketokonazolom.

Glekaprevir/pibrentasvir	Za istovremenu primenu dabigatraneteksilata s fiksnom kombinacijom P-gp inhibitora glekaprevir/pibrentasvir pokazano je da povećava izloženost dabigatranu i može povećati rizik od krvarenja.
<i>Istovremena primena se ne preporučuje</i>	
Takrolimus	U <i>in vitro</i> uslovima je pokazano da takrolimus ima sličan inhibitorski efekat na P-gp kao itakonazol i ciklosporin. Dabigatraneteksilat nije bio klinički ispitivan sa takrolimusom. Međutim, ograničeni klinički podaci sa drugim P-gp supstratom (everolimus) ukazuju da je inhibicija P-glikoproteina sa takrolimusom slabija od one uočene sa jakim P-gp inhibitorima.
<i>Potreban oprez u slučaju istovremene primene (videti odeljke 4.2 i 4.4)</i>	
Verapamil	Kada je dabigatraneteksilat (150 mg) primenjivan istovremeno sa oralno primenjenim verapamilom, C_{max} i PIK dabigatrana su bili povećani, ali se veličina ove promene razlikuje u zavisnosti od vremena primene i formulacije verapamila (videti odeljke 4.2 i 4.4). Najveće povećanje izloženosti dabigatranu je bilo primećeno sa prvom dozom verapamila primenjenog kao formulacija sa trenutnim oslobađanjem supstance 1 sat pre uzimanja dabigatraneteksilata (povećanje C_{max} od oko 2,8 puta i PIK od oko 2,5 puta). Efekat je bio progresivno smanjivan sa primenom verapamil formulacije sa produženim oslobađanjem supstance (povećanje C_{max} od oko 1,90 puta i PIK od oko 1,7 puta), ili primenom više doza verapamila (povećanje C_{max} od otprilike 1,6 puta i PIK od oko 1,5 puta). Nije primećena značajna interakcija ukoliko se verapamil primenjen 2 sata posle dabigatraneteksilata (povećanje C_{max} od oko 1,1 puta i PIK od oko 1,2 puta). Ovo je objašnjeno kompletnom resorpcijom dabigatrana nakon 2 sata.
Amjodaron	Kada se dabigatraneteksilat primenjuje zajedno sa pojedinačnom oralnom dozom amjodarona od 600 mg, veličina i stepen resorpcije amjodarona i njegovog aktivnog metabolita DEA se suštinski nisu menjali. PIK i C_{max} dabigatrana su bili povećani oko 1,6 puta, odnosno 1,5 puta. Zbog dugog poluvremena eliminacije amjodarona potencijal za interakcije sa lekovima može da postoji nedeljama nakon prekida terapije amjodaronom (videti odeljke 4.2 i 4.4).
Hinidin	Hinidin je primenjen u dozi od 200 mg svaki drugi sat sve do doze od 1000 mg. Dabigatraneteksilat je primenjivan dva puta dnevno tokom tri uzastopna dana, a trećeg dana je dat sa ili bez hinidina. Dabigatran PIK τ , ss i C_{max} su bili povećani u proseku za 1,53 puta, odnosno 1,56 puta tokom istovremene primene sa hinidinom (videti odeljke 4.2 i 4.4).
Klaritromicin	Kada se klaritromicin (500 mg dva puta dnevno) primenjivao istovremeno sa dabigatraneteksilatom kod zdravih dobrovoljaca, primećeno je povećanje PIK od otprilike 1,19 puta i C_{max} od oko 1,15 puta.
Tikagrelor	Kada se pojedinačna doza dabigatraneteksilata od 75 mg primenjivala istovremeno s inicijalnom dozom od 180 mg tikagrelora, PIK i C_{max} dabigatrana povećavali su se za 1,73, odnosno 1,95 puta. Nakon ponovljenih doza tikagrelora od 90 mg dva puta dnevno, povećano izlaganje dabigatranu je iznosilo 1,56 puta za C_{max} i 1,46 puta za PIK.

	Istovremena primena udarne doze od 180 mg tikagrelora i 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju dinamičke ravnoteže) povećavala je $PIK_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana za 1,49 puta i 1,65 puta, u poređenju sa monoterapijom dabigatraneteksilata. Kada se udarna doza od 180 mg tikagrelora primenjivala 2 sata posle 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju dinamičke ravnoteže), povećanje $PIK_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana bilo je smanjeno 1,27 puta i 1,23 puta u poređenju s monoterapijom dabigatraneteksilata. Ovakav raspored doziranja s udarnom dozom se preporučuje za početak primene tikagrelora. Istovremena primena 90 mg tikagrelora dva puta na dan (doza održavanja) s 110 mg dabigatraneteksilata povećavala je prilagođeni $PIK_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana za 1,26 puta, odnosno 1,29 puta u poređenju sa monoterapijom dabigatraneteksilata.
Posakonazol	Posakonazol takođe donekle inhibira P-glikoprotein, ali nije bio klinički ispitivan. Potreban je oprez kada se dabigatraneteksilat primenjuje istovremeno sa posakonazolom.
<u>Induktori P-gp</u>	
<i>Istovremenu primenu je potrebno izbegavati.</i>	
npr. rifampicin, kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin ili fenitoin	Očekuje se da istovremena primena dovede do smanjenja koncentracije dabigatrana i treba je izbegavati. Prethodna primena probnog induktora rifampicina pri dozi od 600 mg jednom dnevno tokom 7 dana je smanjila ukupnu maksimalnu koncentraciju dabigatrana i ukupnu izloženost leku za 65,5 % odnosno 67%. Induktorski efekat je bio smanjen što je dovelo do izloženosti dabigatranu koja je bila blizu referentne vrednosti sedmog dana nakon prestanka terapije rifampicinom. Nije bilo primećeno dalje povećanje bioraspoloživosti nakon dodatnih sedam dana.
<u>Inhibitori proteaze kao što je ritonavir</u>	
<i>Istovremena primena se ne preporučuje</i>	
npr. ritonavir i njegove kombinacije s drugim inhibitorima proteaze	Utiču na P-glikoprotein (bilo kao inhibitor bilo kao induktor). Oni nisu bili proučavani i zbog toga se ne preporučuje njihova istovremena primena sa dabigatraneteksilatom.
<u>Supstrati za P-glikoprotein</u>	
Digoksin	U studiji u koju su bila uključena 24 zdrava ispitanika, pri primeni dabigatraneteksilata zajedno sa digoksinom, nije bilo promena u izloženosti digoksinu i nije bilo relevantnih kliničkih promena u izloženosti dabigatranu.

Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita

Nema iskustva, ili su veoma ograničena, u pogledu istovremene primene dabigatraneteksilata i sledećih lekova koji mogu povećati rizik od krvarenja: antikoagulansi kao što su nefrakcionisani heparini (NFH), niskomolekularni heparini (engl. *low molecular weight heparin*, NMH), heparinski derivati (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 fazi III RE-LY studije (videti odeljak 5.1) kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom zabeleženo je da je istovremena upotreba drugih oralnih ili parenteralnih antikoagulanasa povećala stope većih krvarenja i sa dabigatraneteksilatom i sa varfarinom za približno 2,5 puta, i ovo je uglavnom bio slučaj u situacijama kada se prelazilo sa jednog na drugi antikoagulant (videti odeljak 4.3). Štaviše, istovremena upotreba inhibitora agregacije trombocita, ASK ili klopidoigrela približno je dvostruko povećavala stope većih krvarenja i sa dabigatraneteksilatom i sa varfarinom videti odeljak 4.4).

NFH mogu da se primene u dozama neophodnim da se održi ugrađeni centralni venski ili arterijski kateter ili tokom kateterske ablacije atrijske fibrilacije (videti odeljak 4.3).

Tabela 10: Interakcije s antikoagulansima i inhibitorima agregacije trombocita

NSAIL	Pokazano je da NSAIL, kada se daju za kratkotrajnu analgeziju, nisu povezani sa povećanim rizikom od krvarenja kada se daju uz dabigatraneteksilat. Sa hroničnom upotrebom u RE-LY ispitivanju NSAIL su povećavali rizik od krvarenja za otprilike 50 % i uz dabigatraneteksilat i uz varfarin.
Klopidoigrel	Kod mladih, zdravih dobrovoljaca muškog pola istovremena primena dabigatraneteksilata i klopidoigrela nije dala veće produženje vremena kapilarnog krvarenja u odnosu na monoterapiju klopidoigrelom. Uz to, dabigatran $PIK_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ i mere koagulacije za dejstvo dabigatrana ili inhibicija agregacije trombocita kao mera dejstva klopidoigrela ostaju u suštini neizmenjeni u poređenju sa kombinovanom terapijom i odgovarajućim monoterapijama. Sa udarnim dozama od 300 mg ili 600 mg klopidoigrela, dabigatran $PIK_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ povećani su za oko 30-40 % (videti odeljak 4.4).
ASK	Istovremena upotreba 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 upotreba NMH, kao što je enoksaparin i dabigatraneteksilata nije posebno ispitivana. Posle prebacivanja sa trodnevne terapije u kojoj se 40 mg enoksaparin primenjuje jednom dnevno supkutano, 24 sata posle poslednje doze enoksaparina izlaganje dabigatranu je bilo neznatno manje nego posle primene samo dabigatraneteksilata (jedna doza od 220 mg). Veći rizik od anti-FXa/FIIa aktivnosti zabeležen je posle primene dabigatraneteksilata nakon prethodne terapije enoksaparinom u poređenju sa rizikom posle primene samog dabigatraneteksilata. Ovo se smatra posledicom prenošenja dejstva (<i>carry-over effect</i>) enoksaparina i nije klinički relevantno. Rezultati drugih testova antikoagulantnog dejstva dabigatrana nisu se značajnije menjali pod uticajem prethodne terapije enoksaparinom.

Druge interakcije

Tabela 11: Druge interakcije

<u>Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. selective serotonin re uptake inhibitors, SSRI) ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. selective serotonin norepinephrine re uptake inhibitors, SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI i SNRI su povećavali rizik od krvarenja u u svim grupama pacijenata u kliničkom ispitivanju RE-LY.
<u>Supstance koje utiču na pH želuca</u>	
Pantoprazol	Kada se lek Pradaxa primenjivao zajedno sa pantoprazolom, zapaženo je smanjenje

	PIK dabigatrana od oko 30%. Pantoprazol i drugi inhibitori protonske pumpe (PPI) su primenjivani zajedno sa lekom Pradaxa u kliničkim ispitivanjima i nije primećen uticaj na krvarenje ili smanjenje efikasnosti leka Pradaxa.
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 pomoću citohrom P450 sistema i nemaju *in vitro* efekte na enzime humanog citohroma P450. Zbog toga se ne očekuju interakcije lekova koji se ovim putem metabolišu sa dabigatranom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija bila su sprovedena samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da izbegavaju trudnoću tokom terapije lekom Pradaxa.

Trudnoća

Podaci o primeni leka Pradaxa kod trudnica su ograničeni. Studije sprovedene na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za trudnice nije poznat.

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

Dojenje

Nema kliničkih podataka o efektima dabigatrana na odojčad tokom perioda dojenja. Dojenje treba prekinuti u toku terapije lekom Pradaxa.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka iz ispitivanja sprovedenih u humanoj populaciji.

U ispitivanjima na životinjama, uticaj na plodnost ženki je uočen u obliku smanjenja implantacije embriona i u povećanja gubitka embriona u preimplantaciji pri dozi od 70 mg/kg (5 puta veća izloženost nego u plazmi pacijenata). Nisu primećeni drugi efekti na plodnost ženki. Nije bilo uticaja na plodnost mužjaka. Pri dozama koje su bile toksične za majke (5-10 puta veća plazma izloženost nego kod pacijenata), smanjenje u fetalnoj telesnoj masi i embriofetalnoj vijabilnosti, zajedno sa povećanjem u fetalnim varijacijama su uočeni kod pacova i kunića. U pre-i postnatalnoj studiji, povećanje u fetalnom mortalitetu je primećeno pri dozama koje su bile toksične kod ženki (doza koja odgovara plazma izloženosti na koncentraciju 4 puta većem od onog uočenog 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 procenjivan u kliničkim ispitivanjima sa ukupno približno 64 000 pacijenata, od kojih je približno 35 000 pacijenata bilo na terapiji dabigatraneteksilatom.

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

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

S obzirom da populacije pacijenata lečene u ove tri indikacije ne mogu da se porede i događaji krvarenja su distribuirani na više različitih Klasa sistema organa (SOC), zbirni opis velikog i bilo kog krvarenja je podeljen prema indikacijama datim u tabelama 13 - 17 u nastavku.

Iako retko prijavljivana u kliničkim studijama, mogu se javiti velika ili ozbiljna krvarenja koja, nezavisno od lokalizacije, mogu da dovedu do onesposobljavajućih, životno-ugrožavajućih ili čak do smrtnih ishoda.

Tabelaran prikaz neželjenih reakcija

Tabela 12 prikazuje neželjene reakcije identifikovane tokom ispitivanja i perioda nakon stavljanja leka u promet za indikacije primarne prevencije VTE nakon hirurškog zahvata zamene kuka i kolena, prevencije tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom, terapije DVT/PE i prevencije DVT/PE. One su raspoređene prema klasi sistema organa i učestalosti koristeći sledeću konvenciju: 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 operacije zamene kuka ili kolena	Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom	Lečenje DVT/PE i prevencija DVT/PE
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			
Anemija	Povremeno	Često	Povremeno
Smanjenje vrednosti hemoglobina	Često	Povremeno	Nepoznato
Trombocitopenija	Retko	Povremeno	Retko
Smanjenje hematokrita	Povremeno	Retko	Nepoznato
Neutropenija	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Agranulocitoza	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			
Preosetljivost na lek	Povremeno	Povremeno	Povremeno
Osip	Retko	Povremeno	Povremeno

Pruritus	Retko	Povremeno	Povremeno
Anafilaktičke reakcije	Retko	Retko	Retko
Angioedem	Retko	Retko	Retko
Urtikarija	Retko	Retko	Retko
Bronhospazam	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			
Intrakranijalna hemoragija	Retko	Povremeno	Retko
<i>Vaskularni poremećaji</i>			
Hematom	Povremeno	Povremeno	Povremeno
Hemoragija	Retko	Povremeno	Povremeno
Krvarenje iz rane	Povremeno	-	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			
Epistaksa	Povremeno	Često	Često
Hemoptiza	Retko	Povremeno	Povremeno
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>			
Gastrointestinalna hemoragija	Povremeno	Često	Često
Abdominalni bol	Retko	Često	Povremeno
Dijareja	Povremeno	Često	Povremeno
Dispepsija	Retko	Često	Često
Nauzeja	Povremeno	Često	Povremeno
Rektalna hemoragija	Povremeno	Povremeno	Često
Hemoroidalna hemoragija	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
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			
Poremećena funkcija jetre/izmenjeni testovi funkcije jetre	Često	Povremeno	Povremeno
Povećanje vrednosti alanin-aminotransferaze	Povremeno	Povremeno	Povremeno
Povećanje vrednosti aspartat-aminotransferaze	Povremeno	Povremeno	Povremeno
Povećanje vrednosti enzima jetre	Povremeno	Retko	Povremeno
Hiperbilirubinemija	Povremeno	Retko	Nepoznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Krvarenje iz kože	Povremeno	Često	Često
Alopecija	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			
Hemartroza	Povremeno	Retko	Povremeno
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>			
Urogenitalna hemoragija, uključujući hematuriju	Povremeno	Često	Često
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>			
Hemoragija na mestu injekcije	Retko	Retko	Retko
Hemoragija na mestu katetera	Retko	Retko	Retko
Krvavi iscedak	Retko	-	
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>			
Traumatska hemoragija	Povremeno	Retko	Povremeno
Hemoragija na mestu incizije	Retko	Retko	Retko

Postproceduralni hematomi	Povremeno	-	-
Postproceduralno krvarenje	Povremeno	-	-
Postoperativna anemija	Retko	-	-
Postproceduralni iscedak	Povremeno	-	-
Sekrecija iz rane	Povremeno	-	-
<i>Hirurške i medicinske procedure</i>			
Drenaža rane	Retko	-	-
Postproceduralna drenaža	Retko	-	-

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije krvarenja

Zbog farmakološkog načina dejstva, primena dabigatraneteksilata može biti povezana s povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa. Znaci, 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 sluznica (npr, gastrointestinalno, urogenitalno) tokom dugotrajne terapije lekom dabigatraneteksilat u poređenju s terapijom antagonistima vitamina K (engl. *vitamin K antagonists* VKA). Zbog toga, uz odgovarajuće kliničko praćenje, korisno je i laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita za otkrivanje okultnog krvarenja. Rizik od krvarenja može biti povećan u određenim grupama pacijenata, npr. pacijenata s umerenim oštećenjem 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.

U terapiji dabigatraneteksilat zabeležene su poznate komplikacije krvarenja poput kompartment sindroma i akutne bubrežne insuficijencije zbog hipoperfuzije i nefropatije povezane sa antikoagulansima 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 VTE u ortopedskoj hirurgiji

Tabela 13 prikazuje broj (%) pacijenata koji su imali neželjene reakcije krvarenja tokom terapije u prevenciji VTE u dve pivotalne studije, prema dozi leka.

Tabela 13: Broj (%) pacijenata koji su imali krvarenje kao neželjenu reakciju

	Dabigatraneteksilat 150 mg jednom dnevno N (%)	Dabigatraneteksilat 220 mg jednom dnevno N (%)	Enoksaparin N (%)
Broj lečenih pacijenata	1866 (100)	1825 (100)	1848 (100)
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 sa jednim ili više faktora rizika

Tabela 14 pokazuje epizode krvarenja razložene na teže, odnosno bilo kakvo krvarenje u pivotalnom kliničkom ispitivanju u kome je ispitivana prevencija tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom.

Tabela 14: Epizode krvarenja studiji u kojoj je ispitivana prevencija tromboembolijskog moždanog udara i SE 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 lek dabigatraneteksilat 110 mg dva puta na dan, ili 150 mg dva puta na dan, imali su značajno manji rizik od životno ugrožavajućih krvarenja i intrakranijalnih krvarenja u poređenju sa pacijentima koji su dobijali varfarin [$p < 0,05$]. Obe doze dabigatraneteksilata su takođe bile povezane sa statistički značajno manjom ukupnom stopom krvarenja. Ispitanici randomizovani da primaju dabigatraneteksilat 110 mg dva puta na dan imali su značajno manji rizik od velikih krvarenja u poređenju sa varfarinom (*hazard ratio* 0.81 [$p=0,0027$]). Ispitanici randomizovani da primaju dabigatraneteksilat 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 ≥ 75 godina.

Klinička korist od dabigatrana kada se radi o prevenciji moždanog udara i sistemske embolije i smanjenja rizika od IKH u poređenju sa varfarinom očuvana je u svim pojedinačnim podgrupama, npr. kod onih sa oštećenjem funkcije bubrega, godina starosti, istovremene upotrebe lekova kao što su inhibitori agregacije trombocita ili inhibitori P-gp. Iako su neke podgrupe pacijenata izložene povećanom riziku od velikog krvarenja kada se leče antikoagulantima, povećani rizik od krvarenja kada se radi o dabigatranu je zbog GI krvarenja, koje se obično vidi unutar prvih 3-6 meseci po uvođenju terapije dabigatraneteksilatom.

Lečenje DVT i PE, i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih pacijenata (DVT/PE)

Tabela 15 prikazuje događaje povezane sa krvarenjem u objedinjenim pivotalnim kliničkim ispitivanjima, RE-COVER i RE-COVER II, koja ispituju lečenje DVT i PE. U objedinjenim ispitivanjima primarni parametar praćenja za procenu bezbednosti velikog krvarenja, velikog ili klinički značajnog krvarenja, kao i svakog krvarenja bili su značajno manji nego sa varfarinom na nominalnom alfa-nivou od 5 %.

Tabela 15: Događaji povezani sa krvarenjem u kliničkim ispitivanjima RE-COVER i RE-COVER II za procenu lečenja DVT i PE.

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Varfarin	Odnos rizika 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)
Svako krvarenje	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Svako 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 parenteralnog lečenja (vremenski period isključivo peroralnog lečenja). Ovo uključuje sve događaje krvarenja koji su se javili za vreme lečenja dabigatraneteksilatom. Uključeni su svi događaji krvarenja koji su se javili za vreme lečenja varfarinom, osim onih koji su se javili za vreme preklapanja između varfarina i parenteralnog lečenja.

Tabela 16 pokazuje događaje krvarenja u pivotalnom ispitivanju RE-MEDY koje ispituje prevenciju DVT i PE. Pojedini događaji krvarenja (MBE/CRBE (*engl. major bleeding events/ clinically relevant bleeding events*); svako krvarenje) bili su značajno manji na nominalnom alfa-nivou 5% kod pacijenata na dabigatraneteksilatu u poređenju sa pacijentima na varfarinu.

Tabela 16: Događaji krvarenja u ispitivanju RE-MEDY za procenu prevencije DVT i PE.

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Varfarin	Odnos rizika 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*
Događaj velikog krvarenja / klinički značajnog krvarenja	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Svako krvarenje	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Svako GI krvarenje	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

*HR (Odnos rizika - HR, *engl. hazard ratio*) se ne može proceniti jer nema događaja ni u jednoj kohorti/lečenju

Tabela 17 pokazuje događaje krvarenja u pivotalnom ispitivanju RE-SONATE za procenu prevencije DVT i PE. Stopa kombinacije MBE/CRBE i svakog krvarenja bila je značajno manja na nominalnom alfa-nivou 5% kod pacijenata na placebo u poređenju sa pacijentima na dabigatraneteksilatu.

Tabela 17: Događaji krvarenja u ispitivanju RE-SONATE za procenu prevencije DVT i PE.

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Placebo	Odnos rizika 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*
Događaj velikog krvarenja / klinički značajnog krvarenja	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Svako krvarenje	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Svako GI krvarenje	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

*Odnos rizika se ne može proceniti zbog odsustva događaja u svim lečenjima

Agranulocitoza i neutropenija

Agranulocitoza i neutropenija prijavljivane su veoma retko tokom primene dabigatraneteksilata nakon dobijanja dozvole za lek. Budući da su tokom postmarketinškog praćenja leka neželjene reakcije prijavljene iz populacije nepouz dane veličine, nije moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost. Stopa prijavljivanja bila je procenjena na 7 događaja na 1 milion pacijent-godina za agranulocitozu i kao 5 događaja na 1 milion pacijent-godina za neutropeniju.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost dabigatraneteksilata u terapiji VTE i prevenciji rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata bila je ispitivana u dva ispitivanja faze III (DIVERSITY i 1160.108). Ukupno, 328 pedijatrijskih pacijenata je bilo lečeno dabigatraneteksilatom. Pacijenti su primili formulaciju dabigatraneteksilata u skladu sa njihovim uzrastom i u dozama koje su bile prilagođene njihovom uzrastu i telesnoj masi.

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

Kod ukupno 26 % pedijatrijskih pacijenata na terapiji dabigatraneteksilatom za VTE i za prevenciju rekurentne VTE javile su se neželjene reakcije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 18 prikazuje neželjene reakcije u ispitivanjima u terapiji VTE i prevencije rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata. Klasifikovane su prema klasi sistema organa (engl. *System Organ Class, SOC*) i učestalosti, koristeći sledeću konvenciju: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može da bude procenjeno na osnovu raspoloživih podataka).

Tabela 18: Neželjene reakcije

	Učestalost
Klasa sistema organa / Preporučeni termin	Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	
Anemija	često
Smanjenje vrednosti hemoglobina	povremeno
Trombocitopenija	često
Smanjeni hematokrit	povremeno
Neutropenija	povremeno
Agranulocitoza	nepoznato
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
Preosetljivost na lek	povremeno
Osip	često
Pruritus	povremeno
Anafilaktička reakcija	nepoznato
Angioedem	nepoznato
Urtikarija	često
Bronhospazam	nepoznato
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Intrakranijalna hemoragija	povremeno
<i>Vaskularni poremećaji</i>	
Hematom	često
Hemoragija	nepoznato
<i>Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji</i>	
Epistaksa	često
Hemoptizija	povremeno
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Gastrointestinalna hemoragija	povremeno
Abdominalni bol	povremeno
Dijareja	često
Dispepsija	često
Nauzeja	često
Rektalna hemoragija	povremeno
Hemoroidalna hemoragija	nepoznato
Gastrointestinalni ulkus, uključujući ezofagealni ulkus	nepoznato
Gastroezofagitis	povremeno
Gastroezofagealna refluksna bolest	često
Povraćanje	često
Disfagija	povremeno
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
Poremećena funkcija jetre /izmenjeni testovi funkcije jetre	nepoznato
Povećanje vrednosti alanin-aminotransferaze	povremeno
Povećanje vrednosti aspartat-aminotransferaze	povremeno
Povećanje koncentracija enzima jetre	često
Hiperbilirubinemija	povremeno
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Krvarenje iz kože	povremeno

Alopecija	često
<i>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva</i>	
Hemartroza	nepoznato
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	
Urogenitalna hemoragija, uključujući hematuriju	povremeno
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
Hemoragija na mestu primene injekcije	nepoznato
Hemoragija na mestu uvođenja katetera	nepoznato
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	
Traumatska hemoragija	povremeno
Hemoragija na mestu incizije	nepoznato

Reakcije krvarenja

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Doze dabigatraneteksilata koje premašuju preporučene doze izlažu pacijenta povećanom riziku od krvarenja.

U slučaju sumnje na predoziranje, koagulacioni testovi mogu da pomognu da se odredi rizik za krvarenje (videti odeljke 4.4. i 5.1). Kalibrisani kvantitativni dTT test ili repetitivna dTT merenja dozvoljavaju predviđanje vremena kada određene koncentracije dabigatrana mogu da budu postignute (videti odeljak 5.1), takođe u slučaju da budu započete dodatne mere npr. dijaliza.

Prekomerna inhibicija koagulacije može da zahteva prekid terapije dabigatraneteksilatom. S obzirom na to da se dabigatran izlučuje uglavnom putem bubrega, mora se održavati odgovarajuća diureza. Kako je vezivanje za proteine malo, dabigatran može da bude dijaliziran; postoji ograničeno kliničko iskustvo da se prikaže korisnost ovog pristupa u kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 5.2).

Lečenje komplikacija krvarenja

U slučaju hemoragijskih komplikacija, terapija dabigatraneteksilatom mora da se prekine a izvor krvarenja mora da se ispita. Zavisno od kliničke situacije, treba razmotriti uvođenje odgovarajuće potporne terapije, kao što je hirurška hemostaza-ili nadoknada volumena krvi, prema uputstvu propisivača.

Za odrasle pacijente, u situacijama kada je potrebno brzo poništavanje antikoagulantnog dejstva dabigatrana, dostupan je specifičan antagonist (idarucizumab) koji antagonizuje farmakodinamski efekat dabigatrana. Efikasnost i bezbednost idarucizumaba nije ustanovljena 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 agenasa u neutralizovanju (reverziji) antikoagulantnog dejstva dabigatrana, ali podaci o njihovoj korisnosti u kliničkim uslovima i mogućem riziku od povratne („rebound“) tromboembolije su veoma oskudni. Testovi koagulacije mogu da postanu nepouzdana po davanju predloženih koncentrata faktora koagulacije. Treba biti oprezan kada se tumače rezultati ovih testova. Treba razmisliti o mogućnosti primene koncentrata trombocita u slučajevima u kojima postoji trombocitopenija ili ako su korišćeni antitrombocitni agensi dugog dejstva. Svu simptomatsku terapiju treba primeniti po odluci ordinirajućeg lekara.

Zavisno od lokalnih uslova i da li je na raspolaganju, u slučaju većeg krvarenja, treba konsultovati lekara specijalistu za oblast koagulacije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: oralni direktni inhibitori trombina

ATC šifra: B01AE07

Mehanizam dejstva

Dabigatraneteksilat je prolek u vidu malog molekula 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 ozirom da trombin (serin proteaza) u toku koagulacione kaskade omogućava pretvaranje fibrinogena u fibrin, njegova inhibicija sprečava stvaranje tromba. Dabigatran inhibira slobodni trombin, trombin vezan za fibrin i agregaciju trombocita indukovanu trombinom.

Farmakodinamski efekti

Studije na životinjama *in vivo* i *ex vivo* pokazale su antitrombotičnu efikasnost i antikoagulantno dejstvo 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 efekta na osnovu podataka iz studija II faze. Dabigatran produžava trombinsko vreme (engl. *thrombin time*, TT), ECT i aPTT.

Test kalibrisanog kvantitativnog razblaženog trombinskog vremena (dTT) obezbeđuje procenu koncentracije dabigatrana u plazmi koja može da se uporedi sa očekivanom koncentracijom dabigatrana u plazmi. Kada je rezultat koncentracija 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 neposredno da ukaže na aktivnost direktnih inhibitora trombina.

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) je test koji se široko koristi i omogućava da se aproksimativno odredi intenzitet antikoagulacije postignut dabigatranom. Međutim, aPTT test ima ograničenu osetljivost i nije adekvatan za preciznu kvantifikaciju antikoagulantnog efekta, naročito pri velikim koncentracijama dabigatrana u plazmi. Mada velike vrednosti aPTT treba tumačiti sa oprezom, velika aPTT vrednosti ukazuje na antikoagulaciju kod pacijenta.

U principu, može se pretpostaviti da ova merenja antikoagulacione aktivnosti odražavaju vrednosti dabigatrana i da mogu da pomognu pri proceni rizika od krvarenja, npr. u slučaju da prelaze 90. percentil minimalnih vrednosti dabigatrana ili minimalnih vrednosti aPTT testa (za aPTT prag videti tabelu 6 u odeljku 4.4), smatra se da je rizik za nastanak krvarenja povećan.

Primarna prevencija VTE u ortopedskoj hirurgiji

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

U ispitivanju sprovedenom isključivo kod pacijenata s umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina, CrCl 30 - 50 mL/min) koji su lečeni dabigatraneteksilatom 150 mg jednom dnevno, geometrijska srednja vrednost minimalne koncentracije dabigatrana merena na kraju doznog intervala bila je u proseku 47,5 nanograma/mL, s rasponom 29,6 – 72,2 nanograma/mL (percentilni raspon 25.-75.).

Kod pacijenata lečenih za prevenciju VTE nakon operacije zamene kolena ili kuka sa 220 mg dabigatraneteksilata jednom dnevno:

- 90. percentil koncentracije dabigatrana u plazmi iznosio je 67 nanograma/mL, mereno pri minimalnoj koncentraciji u plazmi (20-28 sati nakon prethodne doze) (videti odeljak 4.4 i 4.9),
- 90. percentil aPTT pri minimalnoj koncentraciji u plazmi (20-28 sati nakon prethodne doze) iznosio je 51 sekundu, što predstavlja 1,3 puta povećanje u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti.

ECT nije meren kod pacijenata lečenih za prevenciju VTE nakon operacije zamene kolena ili kuka lečenih sa 220 mg dabigatraneteksilata jednom dnevno.

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

Geometrijska sredina maksimalne koncentracije dabigatrana u plazmi u stanju ravnoteže, merena 2 sata nakon primene 150 mg dabigatraneteksilata dva puta na dan, iznosila je 175 nanograma/mL, sa opsegom 117 – 275 nanograma/mL (opseg 25. – 75. percentil). Geometrijska sredina minimalne koncentracije dabigatrana merene ujutru na kraju doznog intervala (tj. 12 sati nakon večernje doze dabigatrana od 150 mg), iznosila je u proseku 91,0 nanograma/mL, sa opsegom 61,0 – 143 nanograma/mL (opseg 25. – 75. percentil).

Kod pacijenata sa atrijskom nevalvularnom fibrilacijom lečenih za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije sa 150 mg dabigatraneteksilata dva puta na dan:

- 90. percentil koncentracije dabigatrana u plazmi iznosio je 200 nanograma/mL, mereno pri minimalnoj koncentraciji u plazmi (10-16 sati nakon prethodne doze),
- Minimalna vrednost ECT (10-16 sati nakon prethodne doze), bila je povišena otprilike 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, što je odgovaralo observiranom 90. percentilu produženja ECT od 103 sekunde,

- aPTT vrednost dvostruko veća od gornje granice normalnih vrednosti (produženje aPTT od oko 80 sekundi), pri minimalnoj vrednosti (10-16 sati nakon prethodne doze) odgovarala je observiranom 90. percentilu.

Lečenje DVT i PE i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba (DVT/ PE)

Kod pacijenata koji se leče zbog DVT 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 doznog intervala (tj. 12 sati nakon večernje doze 150 mg dabigatrana), bila je 59,7 nanograma/mL, s rasponom od 38,6 – 94,5 nanograma/mL (raspon 25.-75. percentila). Za lečenje DVT i PE dabigatraneteksilatom 150 mg dva puta na dan,

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

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pacijente koji se leče radi prevencije rekurentne DVT i PE s 150 mg dabigatraneteksilata dva puta na dan.

Klinička efikasnost i bezbednost

Etničko poreklo

Nisu uočene klinički značajne etničke razlike među pacijentima pripadnicima bele rase, Afro-Amerikanacima, Hispanoamerikancima, Japancima ili Kinezima.

Kliničke studije u profilaksi VTE posle velikih operacija zamene zgloba

U 2 velike randomizovane, dvostruko slepe, studije sa paralelnim grupama za potvrđivanje adekvatnosti doza, pacijenti koji su predviđeni za veliku elektivnu ortopedsku operaciju (jedna studija za operaciju zamene kolena a druga za operaciju zamene kuka) primili su lek dabigatraneteksilat u dozi od 75 mg ili 110 mg u roku od 1-4 sata nakon operacije, a zatim 150 mg ili 220 mg jednom dnevno, pošto je procenjeno da je hemostaza normalna, ili enoksaparin od 40 mg na dan pre operacije 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 za obe studije su činili kombinacija ukupnog VTE (uključujući plućnu emboliju - PE), proksimalnu i distalnu duboku vensku trombozu (DVT), bilo simptomatsku ili asimptomatsku detektovanu rutinskom venografijom i smrtnost zbog svih uzroka. Kombinacija velike VTE (uključujući PE i proksimalnu DVT bilo simptomatsku ili asimptomatsku detektovanu rutinskom venografijom) i mortaliteta povezanog sa VTE činila je sekundarni parametar praćenja efikasnosti i smatrano je da ima veću kliničku relevantnost.

Rezultati obe studije su pokazali da je antitrombotski efekat dabigatraneteksilata 220 mg i 150 mg bio statistički neinferioran u odnosu na efekat enoksaparina na ukupnu VTE i ukupni mortalitet. Procena incidence velike VTE i mortaliteta povezanog sa VTE za dozu od 150 mg je bila nešto lošija od efekta enoksaparina (tabela 19). Bolji rezultati su bili kod primene doze od 220 mg gde je konačni rezultat za velike VTE bio nešto bolji nego kod primene enoksaparina (tabela 19).

Kliničke studije su sprovedene kod pacijenata čija je prosečna starost bila >65 godina.

Nije bilo razlika između muškaraca i žena u fazi III kliničkih studija kada su u pitanju podaci o efikasnosti i bezbednosti.

U ispitivanoj populaciji pacijenata u studijama RE-MODEL i RE-NOVATE (lečeno 5539 pacijenata), 51% je bolovalo od hipertenzije, 9% od dijabetesa, 9% od koronarne arterijske bolesti i 20% je u istoriji bolesti imalo vensku insuficijenciju. Nijedna od ovih bolesti nije pokazala uticaj na efekte dabigatrana na prevenciju VTE ili stepen krvarenja.

Podaci o velikoj VTE i mortalitetu povezanom sa VTE kao parametrima praćenja efikasnosti su bili homogeni u odnosu na primarni parametar praćenja efikasnosti studije kao što je prikazano u tabeli 19.

Podaci o ukupnoj VTE i ukupnom mortalitetu kao parametru praćenja efikasnosti su prikazani u tabeli 20.

Podaci o velikom krvarenju kao parametrima praćenja efikasnosti su prikazani u tabeli 21 u nastavku.

Tabela 19: Analiza velikih VTE i mortaliteta povezanog s VTE tokom terapijskog perioda u RE-MODEL i RE-NOVATE ortopedskim hirurškim studijama.

Studija	Dabigatraneteksilat 220 mg jednom dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg jednom dnevno	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	0,7; 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 ukupnih VTE i smrtnosti usled svih uzroka tokom terapijskog perioda u RE-NOVATE i RE-MODEL ortopedskim hirurškim studijama

Studija	Dabigatraneteksilat 220 mg jednom dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg jednom dnevno	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: Veći događaji krvarenja po terapiji u individualnim studijama RE-MODEL i RE-NOVATE

Studija	Dabigatraneteksilat 220 mg jednom dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg jednom dnevno	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kuk)			

Broj pacijenata na terapiji N	1146	1163	1154
Broj događaja velikih krvarenja N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koleno)			
Broj pacijenata na terapiji 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 izvede se iz studije RE-LY (Randomiziovana ocena dugotrajne terapije antikoagulansima), multi-centrične, multi-nacionalne, randomizovane studije u paralelnim grupama u kojoj su slepom metodom ispitivane dve doze dabigatraneteksilata (110 mg i 150 mg dva puta na dan) u poređenju sa otvoreno davanim varfarinom kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom koji su imali umereni do visoki rizik od moždanog udara i sistemske embolije. Primarni cilj ove studije bio je da se utvrdi odsustvo inferiornosti dabigatraneteksilata u poređenju sa varfarinom za smanjenje pojave mešovito parametra praćenja, moždanog udara i sistemske embolije. Analizirana je i statistička superiornost.

U studiji RE-LY ukupno je randomizovano 18113 pacijenata, prosečne starosti od 71,5 godina i srednjeg skora rizika od moždanog udara kod atrijske fibrilacije (CHADS2) od 2,1. Populaciju pacijenata činilo je 64% muškaraca, 70% pripadnika bele rase i 16% azijske. Kod pacijenata randomizovanih da primaju varfarin, prosečni udeo vremena u terapijskom rasponu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2-3) iznosio je 64,4% (medijana TTR 67%).

Studija RE-LY je pokazala da dabigatraneteksilat, u dozi od 110 mg dva puta na dan, nije inferioran u odnosu na varfarin za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod ispitanika sa atrijskom fibrilacijom, sa smanjenim rizikom od IKH, ukupnog krvarenja i većeg krvarenja. Doza od 150 mg dva puta na dan značajno smanjuje rizik od ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara, vaskularne smrti, IKH i ukupnog krvarenja u odnosu na varfarin. Stope većih krvarenja sa ovom dozom bile su slične kao sa varfarinom. Infarkti miokarda bili su neznatno češći sa dabigatraneteksilatom 110 mg dva puta na dan i 150 mg dva puta na dan u poređenju sa varfarinom (*hazard ratio* 1,29; $p = 0,0929$ i *hazard ratio* 1,27; $p = 0,1240$). Sa poboljšanim praćenjem INR zabeležene koristi od dabigatraneteksilata u odnosu na varfarin se smanjuju.

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

Tabela 22: Analiza prve pojave moždanog udara ili SE (primarni parametar praćenja) tokom trajanja studije 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 sistemske embolije			
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)	

superiornost po p-vrednosti	p=0,2721	p=0,0001	
-----------------------------	----------	----------	--

% se odnosi na godišnju stopu događaja

Tabela 23: Analiza prve pojave ishemijskog ili hemoragijskog moždanog udara tokom ispitivanog perioda u 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	
Sistemske embolije			
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 mortaliteta nezavisno od uzroka i kardiovaskularnog preživljavanja tokom ispitivanog perioda u RE-LY.

	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan	Varfarin
Randomizovani ispitanici	6 015	6 076	6 022
Mortalitet od svih uzroka ukupno			
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	
Vaskularni mortalitet			
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 pokazuju rezultate krajnjih tačaka primarnih parametara efikasnosti i bezbednosti u relevantnim subpopulacijama.

Za primarne parametre praćenja, moždani udar i SE, sve podgrupe (t.j. starosna dob, telesna masa, pol, funkcija bubrega, etničko poreklo, itd.) su imale isti koeficijent rizika kao i sa varfarinom.

Tabela 25: Hazard ratio i 95 % CI za moždani udar/sistemske embolije po 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, dolazilo je do interakcije dejstva terapije i godina starosti. Relativni rizik od krvarenja sa dabigatranom u poređenju sa varfarinom rastao je sa godinama. Relativni rizik bio je najveći kod pacijenata ≥ 75 godina. Istovremena upotreba antitrombotične terapije, ASK ili klopidoigrela približno udvostručuje stope većih krvarenja i sa dabigatraneteksilatom, i sa varfarinom. Nije bilo značajnije interakcije terapijskih dejstava sa podgrupama po funkciji bubrega i skor CHADS₂.

Tabela 26: Koeficijent hazardnosti i 95 % CI za teža krvarenja po podgrupama

Parametar praćenja	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta na dan u poređenju sa varfarinom	Dabigatraneteksilat 50 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)
Upotreba ASK	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Upotreba klopidoigrela	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Dugoročni, multicentrični produžetak terapije dabigatranom kod pacijenata s atrijalnom fibrilacijom koji su završili ispitivanje u 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 leka iz ispitivanja u trenutku zaključne kontrole 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 praćenja nakon ispitivanja RE-LY (ukupni prosek praćenja za RE-LY + RELY-ABLE bio je 4,5 godine). Uključeno je bilo 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), dugoročan profil sigurnosti dabigatraneteksilata potvrđen je za

obe ispitivane doze, 110 mg dvaput dnevno i 150 mg dvaput dnevno. Nisu primećeni novi podaci u vezi sigurnosti.

Stope ishoda, 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% njih bilo je lečeno dozom od 150 mg dva puta dnevno, 43% njih bilo je lečeno dozom od 110 mg dva puta dnevno, 2% njih bilo je lečeno dozom od 75 mg dva puta dnevno). Pacijenti su bili praćeni tokom 2 godine. Srednja vrednost CHADS₂ 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 nastao je 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 s NVAF u Sjedinjenim Američkim Državama (što je rezultiralo s vremenom praćenja od više od 37500 pacijent-godina tokom terapije), dabigatraneteksilat (84% pacijenata lečenih dozom od 150 mg dva puta dnevno, 16% pacijenata lečenih dozom od 75 mg dva puta dnevno) bio je povezan 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 mortaliteta (*hazard ratio* 0,86, CI 0,77 – 0,96) kao i s povećanim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja (*hazard ratio* 1,28, CI 1,14 – 1,44) u poređenju s varfarinom. Za veliko krvarenje nije bila pronađena razlika (*hazard ratio* 0,97, CI 0,88 – 1,07).

Ova opažanja u situaciji svakodnevne primene odgovaraju profilu bezbednosti i efikasnosti dabigatraneteksilata ustanovljenom za ovu indikaciju u ispitivanju RE-LY.

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

Prospektivno, randomizovano, otvoreno ispitivanje (faze IIIb) sa slepim ishodom (PROBE) za procenu dvojne terapije dabigatraneteksilatom (110 mg ili 150 mg dva puta dnevno) plus klopidoogrel ili tikagrelor (antagonisti receptora P2Y₁₂) naspram trojne terapije varfarinom (uz prilagođeni INR 2,0 – 3,0) plus klopidoogrel ili tikagrelor i ASK bilo je sprovedeno kod 2725 pacijenata s nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su bili podvrgnuti zahvatu PCI s ugradnjom stenta (RE-DUAL PCI). Pacijenti su bili randomizovani u grupu koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg dva puta dnevno, grupu koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 150 mg dva puta dnevno ili grupu koja je primala trojnu terapiju varfarinom. Stariji pacijenti izvan Sjedinjenih Američkih Država (stariji ≥80 godina u svim državama, ≥70 godina za Japan) nasumično su bili dodeljeni u grupu koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg ili grupu koja je primala trojnu terapiju s varfarinom. Primarni parametar praćenja ispitivanja je bio kombinovan i uključivao je velika krvarenja na osnovu definicije ISTH-a ili klinički značajan događaj krvarenja koje nije veliko.

Incidenca primarnog parametra praćenja bila je 15,4% (151 pacijent) u grupi koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg u poređenju s 26,9% (264 pacijenta) u grupi koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,52; 95% CI 0,42; 0,63; P<0,0001 za neinferiornost i P<0,0001 za superiornost) i 20,2% (154 pacijenta) u grupi koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 150 mg u poređenju s 25,7% (196 pacijenta) u odgovarajućoj grupi koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,72; 95% CI 0,58; 0,88; P<0,0001 za neinferiornost i P=0,002 za superiornost). U deskriptivnoj analizi, događaji velikog krvarenja prema TIMI kriterijumima (engl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction* - tromboliza u infarktu miokarda) bili su ređi u obe grupe koje su primale dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom u odnosu na grupu koja je primala trojnu terapiju varfarinom: 14 događaja (1,4%) u grupi koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg u poređenju s 37 događaja (3,8%) u grupi koja je primala trojnu terapiju

varfarinom (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; P=0,002) i 16 događaja (2,1%) u grupi koja je primala dvojn timerapiju dabigatraneteksilat 150 mg u poređenju s 30 događaja (3,9%) u odgovarajućoj grupi koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,51; 95% CI 0,28; 0,93; P=0,03). Obe grupe koje su primale dvojn timerapiju dabigatraneteksilat imale su manje stope intrakranijalnog krvarenja od odgovarajuće grupe koja je primala trojnu terapiju varfarinom: 3 događaja (0,3%) u grupi koja je primala dvojn timerapiju dabigatraneteksilat 110 mg u poređenju s 10 događaja (1,0%) u grupi koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,30; 95% CI 0,08; 1,07; P=0,06) i 1 događaj (0,1%) u grupi koja je primala dvojn timerapiju dabigatraneteksilat 150 mg u poređenju s 8 događaja (1,0%) u odgovarajućoj grupi koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,12; 95% CI 0,02; 0,98; P=0,047). Incidenca kompozitnog parametra praćenja efikasnosti u vidu smrti, tromboembolijskih događaja (infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija) ili neplanirane revaskularizacije u obe udružene grupe koje su primale dvojn timerapiju dabigatraneteksilat bila je neinferiorna onoj u grupi koja je primala trojnu terapiju varfarinom (13,7% naspram 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84; 1,29; P=0,0047 za neinferiornost). Nije bilo statističkih razlika u pojedinačnim komponentama parametara praćenja efikasnosti između bilo koje od grupa koje su primale dvojn timerapiju dabigatraneteksilat i grupe koja je primala trojnu terapiju varfarinom.

Ovo ispitivanje je pokazalo da je dvojn timerapija dabigatraneteksilat i antagonistom receptora P2Y12 značajno smanjila rizik od krvarenja u odnosu na trojnu terapiju varfarinom uz neinferiornost za kompozitni tromboembolijski događaj kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom koji su bili podvrgnuti zahvatu PCI s ugradnjom stenta.

Terapija DVT i PE kod odraslih pacijenata (lečenje DVT/PE)

Efikasnost i bezbednost su ispitivani u RE-COVER i RE-COVER II, dva multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, ponovljena ispitivanja paralelnih grupa. Ova ispitivanja upoređivala su dabigatraneteksilat (150 mg dva puta na dan) s varfarinom (ciljni INR 2,0-3,0) kod pacijenata s akutnom DVT i/ili PE. Primarni cilj ovih ispitivanja bio je da se odredi da li je dabigatraneteksilat neinferioran u odnosu na varfarin u smanjenju dešavanja primarnog parametra praćenja koji je predstavljao ukupan broj rekurentne simptomatske DVT 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 ih je lečeno.

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

Ispitivanja su pokazala da lečenje dabigatraneteksilat 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 zbir DVT 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 s VTE	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Hazard ratio u odnosu na varfarin (interval pouzdanosti 95%)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundarni parametri praćenja efikasnosti		

Rekurentna simptomatska VTE i smrti svih uzroka	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
Interval pouzdanosti 95%	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomatska DVT	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 s VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
Interval pouzdanosti 95%	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Smrti svih uzroka	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Interval pouzdanosti 95%	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Prevenција DVT i PE kod odraslih (prevencija DVT/PE)

Dva randomizovana, dvostruko slepa ispitivanja paralelnih grupa sprovedena su kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni antikoagulacionom terapijom. RE-MEDY, varfarin kontrolisano ispitivanje, je uključivalo pacijente koji su se već lečili 3 do 12 meseci s potrebom daljnjeg antikoagulantnog lečenja, a RE-SONATE, placebo kontrolisano ispitivanje, je uključivalo 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) s varfarinom (ciljni INR 2,0-3,0) u dugotrajnom lečenju i prevenciji rekurentne, simptomatske DVT i/ili PE. Ukupno je bilo randomizovano 2866 pacijenata, a 2856 pacijenata je bilo lečeno. Trajanje lečenja dabigatraneteksilatom variralo je od 6 do 36 meseci (medijan 534,0 dana). Za pacijente randomizovane na varfarin, medijana vremena u terapijskom rasponu (INR 2,0-3,0) bila je 64,9 %.

RE-MEDY je pokazao da lečenje dabigatraneteksilatom 150 mg dva puta na dan nije bilo inferiorno 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 zbir DVT 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 s VTE	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Odnos rizika u odnosu na varfarin (interval pouzdanosti 95%)	1,44 (0,78; 2,64)	
Granica neinferiornosti	2,85	
Pacijenti s 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 svih uzroka	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
Interval pouzdanosti 95 %	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomatska DVT	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 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 radi prevencije rekurentne simptomatske DVT i/ili PE kod pacijenata koji su već završili 6-18 meseci lečenja sa VKA. Predviđena terapija bila je dabigatraneteksilat 150 mg dva puta na dan 6 meseci, bez potrebe za praćenjem.

RE-SONATE je pokazao da je dabigatraneteksilat bio superioran u odnosu na placebo u prevenciji rekurentnih simptomatskih događaja DVT/PE uključujući neobjašnjene smrti, sa smanjenjem rizika od 5,6% na 0,4% (smanjenje relativnog rizika 92% na osnovu odnosa rizika 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 12 meseci nakon prekida lečenja. Nakon prekida primene ispitivanog leka efekat se održavao do kraja perioda praćenja, što ukazuje da je efekat dabigatraneteksilata iz početnog lečenja bio zadržan. Nije bio primećen povratni (rebound) efekat. Na kraju praćenja stopa VTE događaja kod pacijenata lečenih dabigatraneteksilatom bila je 6,9 % prema 10,7 % u grupi na placebo (odnos rizika 0,61 (95% CI 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tabela 29: Analiza primarnih i sekundarnih parametara praćenja efikasnosti (VTE je zbir DVT 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 %)
Odnos rizika 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 svih uzroka	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Interval pouzdanosti 95%	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomatska DVT	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 s VTE	0 (0)	0 (0)
Inteval 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 svih uzroka	0 (0)	2 (0,3 %)
Interval pouzdanosti 95%	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klinička ispitivanja prevencije tromboembolije kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima

Klinička studija faze II ispitivala je dabigatraneteksilat i varfarin kod ukupno 252 pacijenta 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 kao hemoragijski perikardijalni izlivi, naročito kod pacijenata koji su započeli terapiju dabigatraneteksilatom rano (npr. trećeg dana) nakon ugrađivanja srčanog zaliska (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja profilakse VTE nakon velike operacije 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 od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Pradaxa u svim podgrupama pedijatrijske populacije za indikaciju primarne prevencije VTE kod pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka ili totalne zamene kolena i indikaciju prevencije moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Terapija VTE i prevencija rekurentnih VTE kod pedijatrijskih pacijenata

Studija DIVERSITY bila je sprovedena kako bi se pokazala efikasnost i bezbednost dabigatraneteksilata u poređenju sa standardnom terapijom (engl. *standard of care*, SOC) za VTE kod pedijatrijskih pacijenata od njihovog rođenja do manje od 18 godina starosti. Studija je bila osmišljena kao otvorena, randomizovana studija neinferiornosti sa paralelnim grupama. Uključeni pacijenti bili su randomizovani prema šemi 2:1 u jednu od grupa sa formulacijom dabigatraneteksilata u skladu sa njihovim uzrastom (kapsule, obložene granule ili oralni rastvor) (doze prilagođene uzrastu i telesnoj masi) ili u grupu sa standardnom terapijom koja se sastojala od niskomolekularnog heparina (LMWH) ili antagoniste vitamina K (VKA) ili leka fondaparinuks (1 pacijent uzrasta od 12 godina). Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je kompozitni parametar praćenja kod pacijenata sa potpunom razgradnjom tromba, izostankom rekurentnog VTE i izostankom smrtnog ishoda povezanih sa VTE. Kriterijumi za isključenje bili su aktivni meningitis, encefalitis i intrakranijalni apsces.

Ukupno je bilo randomizovano 267 pacijenata. Od toga je 176 pacijenata bilo na terapiji dabigatraneteksilatom, a 90 pacijenata su primali standardnu terapiju (1 randomizovani pacijent nije bio na terapiji). 168 pacijenata bilo je uzrasta od 12 do manje od 18 godina, 64 pacijenta od 2 do manje od 12 godina, i 35 pacijenata bilo je mlađe od 2 godine.

Od 267 randomizovanih pacijenata, 81 pacijent (45,8 %) u grupi na terapiji dabigatraneteksilatom i 38 pacijenata (42,2 %) u grupi na standardnoj terapiji, ispunjavalo je kriterijume kompozitnog parametra praćenja (potpuna razgradnja tromba, izostanak rekurentnog VTE i izostanak smrtnog ishoda povezane sa VTE). Odgovarajući stepen razlike pokazao je neinferiornost dabigatraneteksilata u odnosu na standardnu terapiju. Konzistentni rezultati također su, generalno, bili uočeni u svim podgrupama: nije bilo značajnih razlika u efektu terapije za podgrupe formirane prema uzrastu, polu, regiji i prisutnosti određenih faktora rizika. Za 3 različite starosne stratifikacije, udeli pacijenata koji su ispunjavali primarni parametar praćenja efikasnosti bili su u grupi na terapiji dabigatraneteksilatom i u grupi na standardnoj terapiji u odnosu 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 za 4 pacijenta (2,3 %) u grupi na terapiji dabigatraneteksilatom i 2 pacijenta (2,2 %) u grupi na standardnoj terapiji. Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu do pojave prvog događaja velikog krvarenja. Trideset i osam pacijenata (21,6 %) u grupi na terapiji dabigatraneteksilatom i 22 pacijenta (24,4 %) u grupi na standardnoj terapiji 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) bila je prijavljena za 6 (3,4 %) pacijenata u grupi na terapiji dabigatraneteksilatom i 3 (3,3 %) pacijenta u grupi na standardnoj terapiji.

Otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III sa jednom grupom prospektivne kohorte (1160.108) sprovedeno je radi procene bezbednosti primene dabigatraneteksilata za prevenciju rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata od njihovog rođenja do manje od 18 godina.

Pacijentima kojima je bila potrebna dalja antikoagulacija zbog prisutnosti kliničkog faktora rizika nakon završetka početne terapije za potvrđenu VTE (u trajanju od najmanje 3 meseca) ili nakon završetka studije DIVERSITY bilo je dozvoljeno da budu uključeni u studiju.

Prihvatljivi pacijenti primali su dabigatraneteksilat u formulaciji prilagođenoj njihovom uzrastu (kapsule, obložene granule ili oralni rastvor) i u dozi prilagođenoj njihovoj dobi i telesnoj masi sve dok nisu nestali klinički faktori rizika ili u trajanju od maksimalno 12 meseci. Primarni parametar praćenja efikasnosti studije uključivao je ponovnu pojavu VTE, događaje velikog i manjeg krvarenja i smrtnost (ukupnu i povezanu sa trombotskim ili tromboembolijskim događajima) u 6. i 12. mesecu. O događajima ishoda odlučivala je nezavisna slepa komisija za procenu ishoda.

Ukupno je 214 pacijenata uključeno u studiju; od toga 162 pacijenta u starosnoj stratifikaciji 1 (u uzrastu od 12 do manje od 18 godina), 43 pacijenta u starosnoj stratifikaciji 2 (uzrasta od 2 do manje od 12 godina) i 9 pacijenata u starosnoj stratifikaciji 3 (uzrasta od rođenja do manje od 2 godine). Tokom perioda terapije, 3 pacijenta (1,4 %) imala su potvrđenu pojavu rekurentnog VTE-a unutar prvih 12 meseci nakon početka terapije. Potvrđena pojava krvarenja tokom perioda terapije bila je prijavljena za 48 pacijenata (22,5 %) unutar prvih 12 meseci. Većina događaja bili su manja krvarenja. Kod 3 pacijenta (1,4 %) javila se potvrđena pojava događaja velikog krvarenja unutar prvih 12 meseci. Kod 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 posttrombotski sindrom (PTS) ili pogoršanje PTS-a 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. Pretvaranje proleka dabigatraneteksilata hidrolizom koja je katalizovana esterazom u aktivni princip dabigatran je predominantno metabolička reakcija. Apsolutna bioraspoloživost dabigatrana nakon oralnog unošenja leka Pradaxa je oko 6,5%.

Nakon oralne primene leka Pradaxa kod zdravih dobrovoljaca, farmakokinetički profil dabigatrana u plazmi se karakteriše brzim povećanjem koncentracija u plazmi sa C_{max} koje se održavaju između 0,5 i 2,0 sata nakon unošenja.

Resorpcija

Studija za procenu postoperativne resorpcije dabigatraneteksilata, 1-3 sata nakon operacije, 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 uticaj operacije i ne zavise od oralne formulacije primenjenog leka. Dodatne studije su pokazale da je spora i odložena resorpcija leka obično prisutna samo na dan operacije. Tokom sledećih dana resorpcija dabigatrana je brza sa maksimalnim koncentracijama u plazmi koje se postižu 2 sata nakon primene leka.

Hrana ne utiče na bioraspoloživost dabigatraneteksilata ali odlaže vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi za 2 sata.

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

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

Distribucija

Zapaženo je slabo (34-35 %) vezivanje dabigatrana za humane plazma proteine, koje je nezavisno od koncentracije. Volumen distribucije dabigatrana od 60-70 L je bio veći od totalnog volumena telesne tečnosti što ukazuje na umerenu tkivnu distribuciju dabigatran u tkiva.

Metabolizam

Metabolizam i izlučivanje dabigatrana ispitani su kod zdravih muških ispitanika kojima je intravenski primenjena jednokratna doza radioaktivno obeleženog dabigatrana. Posle intravenske primene, radioaktivnost koja potiče od dabigatrana eliminisana je primarno putem urina (85%). Procenjeno je da je 6% od primenjene doze izlučeno putem fecesa. Ukupno je izlučeno 88-94% unete radioaktivne doze, 168 sati nakon uzimanja.

Dabigatran se konjuguje formirajući farmakološki aktivne acilglukuronide. Postoje četiri pozicijska izomera, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglukuronid, pri čemu je udeo svakog od njih manji od 10% od ukupne koncentracije dabigatrana u plazmi. Tragovi drugih metabolita mogli su se primetiti samo uz pomoć visoko osetljivih analitičkih metoda. Dabigatran se izlučuje uglavnom u neizmenjenoj formi u urinu, brzinom od oko 100 mL/min koja odgovara brzini glomerularne filtracije.

Izlučivanje

Koncentracije dabigatrana u plazmi su pokazale bieksponecijalno smanjenje pad sa srednjim terminalnim poluvremenom od 11 sati kod zdravih starijih dobrovoljaca. Nakon ponovljenih doza terminalno poluvreme eliminacije je iznosilo 12-14 sati. Poluvreme eliminacije je bilo dozno nezavisno. Ukoliko je bubrežna funkcija oštećena poluvreme eliminacije je produženo, kao što je prikazano u tabeli 30.

Posebne populacije

Bubrežna insuficijencija

U studijama faze I površina ispod krive (PIK) dabigatrana posle oralne primene leka dabigatraneteksilat je oko 2,7 puta veća kod odraslih dobrovoljaca sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (CrCL između 30-50 mL/min) u odnosu na one bez bubrežne insuficijencije.

Kod malog broja odraslih dobrovoljaca sa teškom bubrežnom insuficijencijom (CrCL 10-30 mL/min), površina ispod krive (PIK) dabigatrana bila je oko 6 puta veća, a poluvreme eliminacije oko 2 puta duže nego kod pacijenata koji nemaju bubrežnu insuficijenciju (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

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

Glomerularna filtracija (CrCL,) [mL/min]	Geometrijska srednja vrednost (gCV%; opseg) poluvreme eliminacije [sati]
≥ 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)

Pored toga, izloženost dabigatranu (minimalna i maksimalna) bila je procenjena u prospektivnom, otvorenom, randomizovanom farmakokinetičkom ispitivanju kod pacijenata s 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 dvaput 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 uz pomoć hemodijalize bio je ispitivan kod 7 odraslih pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne insuficijencije koji nisu imali atrijalnu fibrilaciju. Dijaliza je sprovedena sa stopom protoka od 700 mL/min, tokom 4 sata, i sa stopom protoka krvi od 200 mL/min ili 350-390 mL/min. Ovo je imalo za posledicu eliminaciju 50%, do 60% koncentracije dabigatrana. Količina supstance uklonjena dijalizom je bila proporcionalna stopi protoka krvi do stope protoka krvi od 300 mL/min.

Antikoagulaciona aktivnost dabigatrana se smanjivala sa smanjenjem njegove koncentracije u plazmi, ali ovo nije imalo uticaja na odnos PK/PD.

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

Medijana 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 s blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega imali su, u stanju ravnoteže, prosečno 1,7 puta i 3,4 puta veće koncentracije dabigatrana u plazmi pre doziranja, u odnosu na pacijente s CrCL > 80 mL/min. Slične vrednosti za CrCL pronađene su i u ispitivanju RE-COVER II.

Medijane CrCL u ispitivanjima RE-MEDY i RE-SONATE bile su 99,0 mL/min, odnosno 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 (PIK) od 40-60% i više od 25% u C_{max} u poređenju sa mladim ispitanicima.

Uticaj životnog doba na koncentracije dabigatrana potvrđene su RE-LY studijom, pri čemu su minimalne koncentracije bile oko 31% veće kod pacijenata ≥ 75 godina, a 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 odraslih ispitanika sa umerenom insuficijencijom jetre (Child Pugh B) u poređenju sa 12 kontrolnih ispitanika (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Telesna masa

Minimalne koncentracije dabigatrana su bile 20% manje kod odraslih 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 (videti odeljke 4.2 i 4.4). Ne postoji dovoljno kliničkih podataka za odrasle pacijente sa telesnom masom < 50 kg.

Pol

U ispitivanjima primarne prevencije VTE izloženost leku kod pacijenata ženskog pola je bila oko 40% do 50% veća i ne preporučuje se prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom žene su u proseku imale 30% veće minimalne koncentracije i koncentracije dabigatrana posle primene doze. Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2).

Etničko poreklo

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

Pedijatrijska populacija

Oralna primena dabigatraneteksilata prema algoritmu doziranja definisanom u protokolu imala je kao ishod izloženost unutar raspona uočenog kod odraslih sa DVT/PE. Na osnovu grupne analize farmakokinetičkih podataka iz studija DIVERSITY i 1160.108, uočene geometrijske srednje vrednosti minimalne izloženosti

bile su 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 su potvrdile studije *in vivo* sprovedene kod zdravih dobrovoljaca, kod kojih nije bilo nikakve interakcije između ove terapije i sledećih lekova: atorvastatina (CYP3A4), digoksina (interakcija sa transportnim P-gp) i diklofenaka (CYP2C9).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti nakon ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

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

Uticaj na plodnost ženki pokazan je kroz smanjenje broja implantacija embriona i u povećanju gubitka embriona u preimplantacionom periodu pri dozi od 70 mg/kg (5 puta veći stepen izloženosti nego u plazmi pacijenata). Pri dozama koje su bile toksične za majke (5-10 puta veća izloženost nego kod pacijenata), smanjenje telesne mase fetusa i vijabilnosti, zajedno sa povećanjem fetalnih varijacija je uočeno kod pacova i kunića. U animalnim studijama pre-i postnatalne toksičnosti, povećanje mortaliteta fetusa je primećeno pri dozama koje su bile toksične za ženke (4 puta veća izloženost leku nego kod pacijenata).

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

Doživotne studije toksičnosti na pacovima i miševima nisu pokazale tumorogeni potencijal dabigatrana pri maksimalnim dozama od 200 mg/kg.

Dabigatran, aktivni sastojak dabigatraneteksilat-mesilata, se zadržava u spoljnoj sredini.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

vinska kiselina;
akacija;
hipromeloza;
dimetikon 350;
talk;
hidroksipropilceluloza.

Sastav kapsule:

Telo kapsule:
karaginan;
kalijum-hlorid;
titan-dioksid (E171);

indigo karmin
hipromeloza;

Kapa kapsule
karaginan;
kalijum-hlorid;
titan-dioksid (E171);
indigo karmin
hipromeloza;

Sastav crnog mastila za štampu:
šelak;
gvožđe(III)-oksid; crni (C.I. 77499);
kalijum-hidroksid.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je perforirani aluminijum/aluminijum blister deljiv na pojedinačne doze (10 x 1).

Pradaxa, 110 mg, kapsule, tvrde (3x (10x1))

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži tri blistera deljivih na pojedinačne doze (3x(10x1)) – ukupno 30 kapsula, tvrdih, Uputstvo za lek i Karticu sa upozorenjima za pacijenta.

Pradaxa, 110 mg, kapsule, tvrde (6x (10x1))

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži šest blistera deljivih na pojedinačne doze (6x(10x1)) – ukupno 60 kapsula, tvrdih, Uputstvo za lek i Karticu sa upozorenjima za pacijenta.

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

Kada se lek Pradaxa kapsule vade iz blister pakovanja, potrebno je pridržavati sledećih uputstava:

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

BOEHRINGER INGELHEIM SERBIA D.O.O. BEOGRAD
Milentija Popovića 5a, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Pradaxa, 110 mg, kapsule, tvrde, (3x(10x1)): 000984311 2024

Pradaxa, 110 mg, kapsule, tvrde, (6x(10x1)): 000984477 2024

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

Datum prve dozvole: 20.03.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.02.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2025.