

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

BEREVIN[®], 150 mg, kapsule, tvrde

INN: dabigatraneteksilat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 150 mg dabigatraneteksilata (u obliku dabigatraneteksilat-mesilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Kapsule sa plavom kapom i belim telom veličine 0 (dužina približno 21,7 mm), napunjene žučkastim peletama. Kapa ima utisnut simbol kompanije Gedeon Richter, a telo oznaku „150”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција 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.

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

Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 8 godina ili starijih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lek BEREVIN, kapsule mogu da se koriste kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata uzrasta 8 godina ili starijih, koji mogu da progutaju cele kapsule.

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

Prevenција 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 osoba (DVT/PE)

Preporučene doze dabigatraneteksilata u indikacijama prevencije MU i SE kod AF i indikaciji DVT i PE su prikazane u tabeli 1.

Tabela 1: Preporučene doze za prevenciju MU i SE kod AF i preporučene doze za DVT i PE

	Preporučena doza
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa NVAf sa jednim ili više faktora rizika (prevencija MU i SE kod AF)	300 mg dabigatraneteksilata uzetog u obliku jedne kapsule od 150 mg dva puta dnevno
Lečenje DVT i PE i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba (DVT/PE)	300 mg dabigatraneteksilata uzetog u obliku 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 od 220 mg dabigatraneteksilata uzeta u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta dnevno
Pacijenti koji istovremeno primaju verapamil	
<u>Razmotriti smanjenje doze</u>	
Pacijenti između 75-80 godina	dnevna doza dabigatraneteksilata od 300 mg ili 220 mg treba da se izabere na osnovu individualne procene rizika od tromboembolije i rizika od krvarenja
Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30-50 mL/min)	
Pacijenti sa gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom	
Ostali pacijenti pod povećanim rizikom od krvarenja	

Kod DVT/PE, preporuka za primenu 220 mg dabigatraneteksilata u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta dnevno je zasnovana na farmakokinetičkim i farmakodinamskim analizama i nije ispitivana u kliničkim uslovima. Videti u nastavku teksta i odeljke 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

U slučaju nepodnošljivosti dabigatraneteksilata, pacijente treba uputiti da se odmah konsultuju sa ordinirajućim lekarom sa ciljem da pređu na druge prihvatljive terapijske opcije za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije povezanih sa atrijskom fibrilacijom ili za DVT/PE.

Procena funkcije bubrega pre i tokom terapije dabigatraneteksilatom

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

- Bubrežnu funkciju treba procenjivati izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCL) pre početka 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).
- Bubrežnu funkciju takođe treba procenjivati kada se posumnja na slabljenje funkcije bubrega tokom terapije (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istovremene primene određenih lekova).

Dodatni zahtevi kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega i kod pacijenata starosti preko 75 godina:

- Bubrežnu funkciju treba procenjivati tokom terapije dabigatraneteksilatom najmanje jednom godišnje ili češće, po potrebi, u određenim kliničkim situacijama kada se sumnja da funkcija bubrega može da oslabi ili da se pogorša (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istovremene primene određenih lekova).

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

Trajanje primene

Trajanja primene dabigatraneteksilata u indikacijama prevencije MU i SE kod AF i indikaciji DVT i PE prikazano je u tabeli 2.

Tabela 2: Trajanje primene u prevenciji MU i SE kod AF i kod DVT/PE

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

Propuštena doza

Propuštena doza dabigatraneteksilata se i dalje može uzeti do 6 sati pre vremena za narednu redovnu dozu. Ako je do naredne doze ostalo manje od 6 sati, propuštenu dozu treba izostaviti.

Ne treba uzimati dvostruku dozu da bi se nadoknadila propuštena pojedinačna doza

Prekid primene dabigatraneteksilata

Terapiju dabigatraneteksilatom ne treba prekidati bez lekarskog saveta. Pacijente je potrebno uputiti da se obrate ordinirajućem lekaru ako razviju gastrointestinalne simptome, kao što je dispepsija (videti odeljak 4.8).

Promena terapije

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

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na dabigatraneteksilat:
Potrebno je prekinuti primenu parenteralnog antikoagulansa i započeti sa dabigatraneteksilatom 0-2 sata pre vremena kada bi trebalo dati sledeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuirane terapije (npr. intravenski nefrakcionisani heparin (NFH) (videti odeljak 4.5).

Prelazak sa dabigatraneteksilata na antagoniste vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA):
Početak primene VKA treba da se prilagodi na osnovu CrCL na sledeći način:

- CrCL ≥ 50 mL/min, primenu VKA treba započeti 3 dana pre prekida primene dabigatraneteksilata,
- CrCL ≥ 30 - < 50 mL/min, primenu VKA treba započeti 2 dana pre prekida primene dabigatraneteksilata.

Zbog toga što dabigatraneteksilat može da utiče na vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalised Ratio*, INR), INR će bolje odražavati dejstvo VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primene dabigatraneteksilata. Do tada, INR vrednosti treba interpretirati sa oprezom.

Prelazak sa VKA na dabigatraneteksilat:
Primenu VKA treba prekinuti. Dabigatraneteksilat se može davati čim INR bude $< 2,0$.

Kardioverzija (prevencija MU i SE kod AF)

Pacijenti mogu da ostanu na terapiji dabigatraneteksilatom dok su na kardioverziji.

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

Kateterska ablacija se može sprovesti kod pacijenata koji su na terapiji sa dabigatraneteksilatom od 150 mg dva puta dnevno.

Nije potrebno da se prekine terapija dabigatraneteksilatom (videti odeljak 5.1).

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

Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI postupku sa ugradnjom stenta mogu da budu lečeni dabigatraneteksilatom u kombinaciji sa antitrombotičnim lekovima nakon što se postigne hemostaza (videti odeljak 5.1).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Za modifikaciju doze u ovoj populaciji, videti tabelu 1 iznad.

Paacijenti pod rizikom od krvarenja

Pacijenti sa povećanim rizikom od krvarenja (videti odeljke 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) treba da budu klinički pažljivo praćeni (tražeći znakove krvarenja ili anemije). Odluku o prilagođavanju doze donosi lekar, nakon procene potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinačnog pacijenta (videti tabelu 1 iznad). Test koagulacije (videti odeljak 4.4) može da pomogne da se prepoznaju pacijenti sa povećanim rizikom od krvarenja izazvanim prevelikom izlaganju dabigatranu. Kada se prepozna prevelika izloženost dabigatranu kod pacijenata pod visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se da se uzima smanjena doza od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta dnevno. Kada se pojavi klinički značajno krvarenje, terapiju treba prekinuti.

Kod osoba sa gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom, može se razmotriti smanjenje doze zbog povećanog rizika od obilnog gastrointestinalnog krvarenja (videti tabelu 1 iznad i odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

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

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se dabigatraneteksilat uzima istovremeno sa amjodaronom ili hinidinom (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2).

Preporučuje se smanjenje doze kod pacijenata koji istovremeno primaju i verapamil (videti tabelu 1 iznad i odeljke 4.4 i 4.5). U toj situaciji dabigatraneteksilat i verapamil bi trebalo uzimati istovremeno.

Telesna masa

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

Pol

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

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

Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata

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

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

Preporučena doza dabigatraneteksilat kapsula se zasniva na telesnoj masi i uzrastu pacijenta, kao što je prikazano u tabeli 3. Sa napredovanjem terapije potrebno je prilagoditi dozu 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 3: Pojedinačne i ukupne dnevne doze dabigatraneteksilata u miligramima (mg) po telesnoj masi pacijenta u kilogramima (kg) i njegovoj starosnoj dobi u godinama

Kombinacija telesna masa/starosna dob		Pojedinačna doza	Ukupna dnevna doza
Telesna masa u kg	Starosna dob u godinama	u mg	u mg
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*

*Doza leka BEREVIN od 75 mg nije dostupna, stoga to nije pogodno za gorenavedene grupe pacijenata. Za te pacijente treba koristiti druge lekove koji sadrže 75 mg dabigatraneteksilata.

Procena funkcije bubrega pre i tokom terapije

Pre početka terapije potrebno je odrediti procenjenu brzinu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) primenom *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).

Pacijente sa eGFR ≥50 mL/min/1,73 m² potrebno je lečiti dozom prema tabeli 3.

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

Trajanje primene

Trajanje terapije treba da se prilagodi individualnim potrebama na osnovu procene odnosa koristi i rizika.

Propuštena doza

Zaboravljena doza dabigatraneteksilata može se i dalje 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 kako bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze.

Prekid terapije dabigatraneteksilatom

Terapija dabigatraneteksilatom se ne sme prekinuti bez lekarskog saveta. Pacijente ili njihove negovatelje je potrebno uputiti da se obrate ordinirajućem lekaru ako razviju gastrointestinalne simptome, kao što je dispepsija (videti odeljak 4.8).

Prelazak na drugi lek

Prelazak sa terapije dabigatraneteksilatom na parenteralni antikoagulans:

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

Prelazak sa parenteralnih antikoagulansa na dabigatraneteksilat:

Potrebno je prekinuti primenu parenteralnog antikoagulansa i započeti sa dabigatraneteksilatom 0-2 sata pre vremena kada bi trebalo dati sledeću dozu parenteralne terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuirane terapije (npr. intravenski nefrakcionisani heparin (engl. *Unfractionated Heparin*, NFH)) (videti odeljak 4.5).

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

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

Zbog toga što dabigatraneteksilat može da utiče na vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (INR), INR će bolje odražavati dejstvo VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primene dabigatraneteksilata. Do tada, INR vrednosti treba interpretirati sa oprezom.

Prelazak sa VKA na dabigatraneteksilat:

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

Način primene

Ovaj lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Kapsule se mogu uzeti sa hranom ili bez nje. Kapsule treba progutati cele, sa čašom vode, kako bi se olakšalo da dospeju 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 leka navedenih u odeljku 6.1,
- odrasli pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL <30 mL/min),
- vrednost eGFR <50 mL/min/1,73 m² kod pedijatrijskih pacijenata,
- aktivno, klinički značajno krvarenje,
- lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za obilnije krvarenje. Ovo može da uključuje postojeću ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavni hirurški zahvat na mozgu, kičmenoj moždini ili očima, nedavnu intrakranijalnu hemoragiju, prisustvo ezofagealnih variksa ili sumnja na njih, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti,
- istovremena terapija sa bilo kojim drugim antikoagulansom npr. nefrakcionisani heparin (engl. *unfractionated heparin*, UFH), heparini niske molekulske mase (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuks, itd.), oralni antikoagulansi (varfarin, rivaroksaban, apiksaban itd.), osim u specifičnim okolnostima. To su prelasci sa jedne na drugu antikoagulacionu terapiju (videti odeljak 4.2), kada se UFH primenjuje u dozi koja je neophodna za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera ili kada se UFH daje tokom kateterske ablacije zbog atrijalne fibrilacije (videti odeljak 4.5),
- oštećenje funkcije jetre ili oboljenje jetre koje može da ima uticaj na preživljavanje pacijenta,
- istovremena primena sa sledećim snažnim P-gp inhibitorima: sistemski primenjenim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir (videti odeljak 4.5),
- prisustvo veštačkih srčanih zalistaka kod kojih je potrebna antikoagulantna terapija (videti odeljak 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rizik od krvarenja

Dabigatraneteksilat treba sa oprezom koristiti u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja ili kada se istovremeno koriste lekovi koji utiču na hemostazu putem inhibicije agregacije trombocita. Krvarenje može da se desi na bilo kom mestu tokom terapije. Kod neobjašnjelog pada hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog pritiska treba potražiti mesto krvarenja.

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

U kliničkim ispitivanjima dabigatraneteksilat je bio povezana sa većom stopom obilnijeg gastrointestinalnog (GI) krvarenja. Ovaj povećani rizik je bio uočen kod starijih osoba (≥ 75 godina) pri režimu doziranja od 150 mg dva puta dnevno. Dodatni faktori rizika (videti takođe tabelu 4) uključuju istovremenu terapiju sa inhibitorima agregacije trombocita kao što su klopidogrel i acetilsalicilna kiselina (ASK) ili nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), kao i prisustvo ezofagitisa, gastritisa ili gastroezofagealnog refluksa.

Faktori rizika

U tabeli 4 prikazani su faktori koji mogu da povećaju rizik od krvarenja.

Tabela 4: Faktori koji mogu da povećaju rizik od krvarenja.

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

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

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

Mere opreza i zbrinjavanje rizika od krvarenja

Za zbrinjavanje komplikacija krvarenja, videti takođe odeljak 4.9.

Procena odnosa koristi i rizika

Prisustvo lezija, stanja, postupaka i/ili farmakoloških terapija (kao što su NSAID, inhibitori agregacije trombocita, SSRI i SNRI, videti odeljak 4.5), koji značajno povećavaju rizik od obilnijeg krvarenja, iziskuju pažljivu procenu odnosa koristi i rizika. Dabigatraneteksilat treba primeniti samo ako korist prevazilazi rizike od krvarenja.

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

Pažljivo kliničko praćenje

Preporučuje se pažljivo praćenje na znakove krvarenja ili anemiju tokom trajanja terapije, posebno u slučaju kombinacije faktora rizika (videti tabelu 4 iznad). Poseban oprez je potreban kada se dabigatraneteksilat primenjuje istovremeno sa verapamilom, amjodaronom, hinidinom ili klaritromicinom (P-gp inhibitori), posebno u slučaju krvarenja, naročito kod pacijenta koji imaju smanjenu funkciju bubrega (videti odeljak 4.5).

Preporučuje se pažljivo praćenje na znakove krvarenja kod pacijenata koji istovremeno primaju NSAID (videti odeljak 4.5).

Prekid primene dabigatraneteksilata

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

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

Primena inhibitora protonске pumpe

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

Laboratorijski parametri koagulacije

Iako ovaj lek generalno ne zahteva rutinsko praćenje antikoagulantnog dejstva, merenje antikoagulantnog dejstva koje se odnosi na dabigatran može da bude od pomoći u otkrivanju prekomerno velike izloženosti dabigatranu u prisustvu dodatnih faktora rizika.

Razblaženo trombinsko vreme (engl. *diluted thrombin time*, dTT), ekarinsko vreme zgrušavanja (engl. *ecarin clotting time*, ECT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *activated partial*

thromboplastin time, aPTT) mogu da obezbede korisne informacije, ali njihove rezultate treba tumačiti sa oprezom zbog varijabilnosti između testova (videti odeljak 5.1).

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

U tabeli 5 su predstavljene granične vrednosti testa koagulacije na kraju intervala doziranja za odrasle pacijente koji mogu biti povezani sa povećanim rizikom od krvarenja. Odgovarajuće granične vrednosti za pedijatrijske pacijente nisu poznate (videti odeljak 5.1).

Tabela 5: Granične vrednosti testa koagulacije na kraju intervala doziranja za odrasle pacijente koje mogu biti povezane sa povećanim rizikom od krvarenja.

Test (na kraju intervala doziranja)	Indikacija
	Prevenција MU i SE kod AF i DVT/PE
dTT [nanograma/mL]	>200
ECT [x-puta od gornje granice normalne vrednosti]	>3
aPTT [x-puta od gornje granice normalne vrednosti]	>2
INR	ne treba raditi

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 gornju granicu normalne vrednosti (GGN) prema lokalnim referentnim vrednostima.

Hirurške i druge intervencije

Pacijenti koji primaju dabigatrineteksilat i podvrgavaju se hirurškim ili drugim invazivnim postupcima su u povećanom riziku od krvarenja. Zbog toga, hirurške intervencije mogu da iziskuju privremenu obustavu dabigatrineteksilata.

U slučaju kardioverzije, pacijenti mogu da ostanu na terapiji dabigatrineteksilatom. Nema potrebe da se terapija dabigatrineteksilatom (150 mg dva puta dnevno) prekida kod pacijenata podvrgnutih kateterskoj ablaciji zbog atrijalne fibrilacije (videti odeljak 4.2).

Kada se terapija privremeno obustavi zbog intervencije, potreban je oprez i opravdano je praćenje antikoagulansa. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, klirens dabigatrana može da potraje duže (videti odeljak 5.2). Ovo treba uzeti u obzir pre svakog postupka. U takvim slučajevima test koagulacije (videti odeljke 4.4 i 5.1) može da pomogne da se utvrdi da li je hemostaza i dalje pogoršana.

Hitni hirurški zahvati ili hitni postupci

Primenu dabigatraneteksilata treba privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva, dostupan je specifičan antagonist za dabigatran (idarucizumab) za odrasle pacijente. Nije ustanovljena efikasnost i bezbednost idarucizumaba 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, ako je moguće, odložiti za najmanje 12 sati nakon poslednje doze. Ako se hirurški zahvat ne može odložiti, rizik od krvarenja se može povećati. Potrebno je proceniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Elektivni hirurški zahvati

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

U tabeli 6 su sažeta pravila za prekid terapije pre invazivnih ili hirurških postupaka kod odraslih pacijenata.

Tabela 6: Pravila za prekid terapije pre invazivnih ili hirurških postupaka kod odraslih pacijenata

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

Pravila za prekid terapije pre invazivnih ili hirurških postupaka kod pedijatrijskih pacijenata sažeta su u tabeli 7.

Tabela 7: Pravila za prekid terapije pre invazivnih ili hirurških postupaka kod pedijatrijskih pacijenata

Funkcija bubrega (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	Ovi pacijenti nisu bili ispitivani (videti odeljak 4.3).

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Postupci kao što je spinalna anestezija mogu da zahtevaju potpuno uspostavljanje hemostatske funkcije.

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. Ovi pacijenti iziskuju učestalu opservaciju kako bi se prepoznali neurološki znaci i simptomi spinalnog ili epiduralnog hematoma.

Postoperativna faza

Terapija dabigatraneteksilatom treba da se nastavi/započne posle invazivnog postupka ili hirurške intervencije što je pre moguće, pod uslovom da to dopušta klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza.

Pacijente sa rizikom od krvarenja ili pacijente sa rizikom od prevelike izloženosti, naročito pacijente sa smanjenom funkcijom bubrega (videti takođe tabelu 4), treba lečiti oprezno (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Pacijenti pod visokim rizikom od intraoperativnog mortaliteta i sa intrinzičnim faktorima rizika za tromboembolijske događaje

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

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa povećanim vrednostima enzima jetre >2 GGN bili su isključeni iz glavnih ispitivanja. Ne postoji iskustvo za ovu subpopulaciju pacijenata, te se stoga upotreba dabigatraneteksilata u ovoj populaciji ne preporučuje. Dabigatraneteksilat je kontraindikovano kod oštećenja funkcije jetre ili oboljenja jetre koje mogu imati uticaj na preživljavanje (videti odeljak 4.3).

Interakcije sa P-gp induktorima

Smatra se da istovremena primena P-gp induktora može da izazove smanjene koncentracije dabigatrana u plazmi i treba je izbegavati (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Direktno delujući oralni antikoagulansi (engl. *Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC), uključujući dabigatraneteksilat, se ne preporučuju kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju trombozu, a dijagnostikovano im je antifosfolipidni sindrom. Naročito se ne preporučuju kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti-beta-2 glikoprotein I antitela), kod kojih bi terapija sa DOAC mogla da bude povezana sa povećanom stopom rekurentnih trombotičkih događaja, u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Infarkt miokarda (IM)

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

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

U studiji RE-SONATE, u kojoj je poređen dabigatraneteksilat sa placebo, stopa IM je iznosila 0,1% kod pacijenata koji su primali dabigatraneteksilat i 0,2% kod pacijenata koji su primali placebo.

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

Efikasnost i bezbednost kod DVT/PE nisu utvrđene za pacijente sa kancerom u aktivnoj fazi bolesti. Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti kod pedijatrijskih pacijenata sa kancerom u aktivnoj fazi bolesti.

Pedijatrijska populacija

Za neke veoma specifične pedijatrijske pacijente, npr. pacijente sa bolešću tankog creva gde je možda izmenjena resorpcija, potrebno je razmotriti primenu antikoagulansa parenteralnim putem.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije na nivou transportnih mehanizama

Dabigatraneteksilat je supstrat za efluksni transportni P-gp. Kod istovremene primene sa P-gp inhibitorima (videti tabelu 8) se očekuje da će doći do povećanih koncentracija dabigatrana u plazmi.

Ako nije drugačije posebno opisano, zahteva se pažljivo kliničko praćenje (tražeći znakove krvarenja ili anemije) kada se dabigatran primenjuje istovremeno sa snažnim P-gp inhibitorima. Kod kombinacije sa nekim P-gp inhibitorima može biti potrebno smanjenje doze (videti odeljke 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

Tabela 8: 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 vrednosti $PIK_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatrana 2,38 puta, odnosno 2,35 puta nakon pojedinačne oralne doze od 400 mg, i 2,53 puta, odnosno 2,49 puta nakon višestrukih doza od 400 mg ketokonazola primenjenih oralnim putem jednom dnevno.
Dronedaron	Kada su se dabigatraneteksilat i dronedaron primenjivali istovremeno, ukupne vrednosti $PIK_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatrana su se povećavale 2,4 puta, odnosno 2,3 puta nakon višestrukih 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 slično dejstvo kao i sa ketokonazolom.
Glekaprevir/pibrentasvir	Za istovremenu primenu dabigatraneteksilata sa fiksnom kombinacijom P-gp inhibitora glekaprevir/pibrentasvir pokazano je da povećava izloženost dabigatranu i može da poveća rizik od krvarenja.
<i>Istovremena primena se ne preporučuje</i>	
Takrolimus	U <i>in vitro</i> uslovima je pokazano da takrolimus ima slično inhibitorno dejstvo na P-gp kao itrakonazol i ciklosporin. Dabigatraneteksilat nije bio klinički ispitivan zajedno sa takrolimusom. Međutim, ograničeni klinički podaci sa drugim P-gp supstratom (everolimus) ukazuju da je inhibicija P-gp sa takrolimusom slabija od one uočene sa snažnim P-gp inhibitorima.
<i>Potreban je oprez u slučaju istovremene primene (videti odeljke 4.2 i 4.4)</i>	
Verapamil	Kada se dabigatraneteksilat (150 mg) davao istovremeno sa oralno primenjenim

	<p>verapamilom, vrednosti C_{max} i PIK dabigatrana su bile povećane, ali veličina ove promene se razlikuje u zavisnosti od vremena primene i formulacije verapamila (videti odeljke 4.2 i 4.4).</p> <p>Najveće povećanje izloženosti dabigatranu je bilo primećeno sa prvom dozom verapamila primenjenog kao formulacija sa trenutnim oslobađanjem supstance 1 sat pre uzimanja dabigatraneteksilata (povećanje vrednosti C_{max} od oko 2,8 puta i PIK od oko 2,5 puta). Dejstvo je bilo progresivno smanjivano sa primenom verapamil formulacije sa produženim oslobađanjem supstance (povećanje vrednosti C_{max} od oko 1,90 puta i PIK od oko 1,7 puta) ili primenom višestrukih doza verapamila (povećanje vrednosti C_{max} od otprilike 1,6 puta i PIK od oko 1,5 puta).</p> <p>Nije primećena značajna interakcija ukoliko se verapamil daje 2 sata posle dabigatraneteksilata (povećanje vrednosti C_{max} od oko 1,1 puta i PIK od oko 1,2 puta). Ovo je objašnjeno potpunom resorpcijom dabigatrana nakon 2 sata.</p>
Amjodaron	Kada se dabigatraneteksilat primenjivao zajedno sa pojedinačnom oralnom dozom amjodarona od 600 mg, veličina i stepen resorpcije amjodarona i njegovog aktivnog metabolita DEA se suštinski nisu menjali. Vrednosti 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 dat u dozi od 200 mg svaki drugi sat sve do ukupne doze od 1000 mg. Dabigatraneteksilat je dat dva puta dnevno tokom tri uzastopna dana, a trećeg dana je dat sa hinidinom ili bez njega. Vrednosti $PIK_{\tau, ss}$ i $C_{max, ss}$ dabigatrana su bile povećane u proseku za 1,53 puta, odnosno 1,56 puta tokom istovremene primene sa hinidinom (videti odeljke 4.2 i 4.4).
Klaritomicin	Kada se klaritromicin (500 mg dva puta dnevno) primenjivao istovremeno sa dabigatraneteksilatom kod zdravih dobrovoljaca, primećeno je povećanje vrednosti PIK od otprilike 1,19 puta i C_{max} od oko 1,15 puta.
Tikagrelor	<p>Kada se pojedinačna doza dabigatraneteksilata od 75 mg primenjivala istovremeno sa inicijalnom dozom od 180 mg tikagrelora, vrednosti PIK i C_{max} dabigatrana povećavale su se za 1,73 puta, odnosno 1,95 puta. Nakon višestrukih doza tikagrelora 90 mg dva puta dnevno, povećanje izloženosti dabigatranu je iznosilo 1,56 puta za C_{max} i 1,46 puta za PIK.</p> <p>Istovremena primena udarne doze od 180 mg tikagrelora i 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju ravnoteže) povećavala je vrednost $PIK_{\tau, ss}$ i $C_{max, ss}$ dabigatrana za 1,49 puta i 1,65 puta, u poređenju sa monoterapijom dabigatraneteksilatom. Kada se udarna doza od 180 mg tikagrelora primenjivala 2 sata posle primene 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju ravnoteže), povećanje vrednosti $PIK_{\tau, ss}$ i $C_{max, ss}$ dabigatrana bile su smanjene 1,27 puta i 1,23 puta u poređenju sa monoterapijom dabigatraneteksilatom. Ovakav raspored doziranja sa udarnom dozom se preporučuje za početak primene tikagrelora.</p> <p>Istovremena primena 90 mg tikagrelora dva puta dnevno (doza održavanja) sa 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 dabigatraneteksilatom.</p>
Posakonazol	Posakonazol takođe inhibira P-gp u određenom stepenu, ali nije bio klinički ispitivan. Treba biti oprezan kada se dabigatraneteksilat primenjuje istovremeno sa posakonazolom.
<u>P-gp induktori</u>	
<i>Istovremenu primenu treba izbegavati.</i>	

npr. rifampicin, kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin ili fenitoin	Očekuje se da istovremena primena može da izazove smanjene koncentracije dabigatrana. Prethodna primena induktora rifampicina u dozi od 600 mg jednom dnevno tokom 7 dana je smanjila ukupni pik dabigatrana i ukupnu izloženost leku za 65,5%, odnosno 67%. Induktorsko dejstvo je bilo smanjeno što je dovelo do izloženosti dabigatranu koja je bila blizu referentne vrednosti sedmog dana nakon prestanka terapije rifampicinom. Nije bilo primećeno dalje povećanje biorasploživosti nakon dodatnih 7 dana.
<i>Inhibitori proteaze kao što je ritonavir</i>	
<i>Istovremena primena se ne preporučuje</i>	
npr. ritonavir i njegove kombinacije sa drugim inhibitorima proteaze	Deluju na P-gp (bilo kao inhibitor bilo kao induktor). Oni nisu bili proučavani i zbog toga se ne preporučuje njihova istovremena primena sa dabigatraneteksilatom.
<i>Supstrati za P-glikoprotein</i>	
Digoksin	U studiji u koju su bila uključena 24 zdrava ispitanika, pri primeni dabigatraneteksilata zajedno sa digoksinom, nisu bile primećene promene u izloženosti digoksinu, niti klinički značajne promene u izloženosti dabigatranu.

Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita

Nema iskustva, ili su ona samo ograničena, sa sledećim lekovima koji mogu da povećaju rizik od krvarenja kada se koriste istovremeno sa dabigatraneteksilatom: antikoagulansi kao što su nefrakcionisani heparini (engl. *unfractionated heparin*, UFH), niskomolekularni heparini (engl. *low molecular weight heparins*, LMWH) i 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 sulfinpirazon (videti odeljak 4.4).

Na osnovu podatka prikupljenih u fazi III RE-LY studije (videti odeljak 5.1) je primećeno da istovremena upotreba drugih oralnih ili parenteralnih antikoagulanasa povećava stope obilnijih krvarenja i sa dabigatraneteksilatom i sa varfarinom za približno 2,5 puta, i ovo je uglavnom bilo povezano sa situacijama kada se prelazilo sa jednog na drugi antikoagulan (videti odeljak 4.3). Pored toga, istovremena upotreba inhibitora agregacije trombocita, ASK ili klopidogrela približno je dvostruko povećavala stope obilnijih krvarenja i sa dabigatraneteksilatom i sa varfarinom (videti odeljak 4.4).

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

Tabela 9: Interakcije sa antikoagulansima i inhibitorima agregacije trombocita

NSAIL	Pokazano je da NSAIL, kada se daju radi kratkotrajne analgezije, nisu povezani sa povećanim rizikom od krvarenja kada se daju uz dabigatraneteksilat. Pri hroničnoj upotrebi u studiji RE-LY, NSAIL su povećavali rizik od krvarenja za otprilike 50% i uz dabigatraneteksilat i uz varfarin.
Klopidogrel	Kod mladih, zdravih dobrovoljaca muškog pola, istovremena primena

	dabigatraneteksilata i klopidogrela nije dovela do daljeg produženja vremena kapilarnog krvarenja u poređenju sa monoterapijom klopidogrelom. Pored toga, vrednosti $PIK_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana i testovi koagulacije kao mera dejstva dabigatrana ili inhibicija agregacije trombocita kao mera dejstva klopidogrela, ostaju suštinski neizmenjeni pri poređenju kombinovane terapije sa odgovarajućim monoterapijama. Pri primeni udarne doze od 300 mg ili 600 mg klopidogrela, vrednosti $PIK_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana povećali su se za oko 30-40% (videti odeljak 4.4).
ASK	Istovremena primena ASK i 150 mg dabigatraneteksilata dva puta dnevno može da poveća rizik od bilo kakvog krvarenja za 12% do 18% pri primeni 81 mg ASK, odnosno za 24% pri primeni 325 mg ASK (videti odeljak 4.4).
LMWH	Istovremena primena LMWH, kao što su enoksaparin i dabigatraneteksilat nije posebno ispitivana. Nakon prebacivanja sa trodnevne terapije u kojoj se daje jednom dnevno 40 mg enoksaparin s.c., 24 sata nakon poslednje doze enoksaparina izloženost dabigatranu je bila neznatno manja nego nakon davanja samo dabigatraneteksilata (jedna doza od 220 mg). Veća anti-FXa/FIIa aktivnost zabeležena je nakon primene dabigatraneteksilata sa pred-terapijom enoksaparinom u poređenju sa primenom samog dabigatraneteksilata. Ovo se smatra posledicom prenošenja dejstva (engl. <i>carry-over effect</i>) enoksaparina i nije klinički značajno. Rezultati drugih testova antikoagulantnog dejstva dabigatrana nisu bili značajnije promenjeni pod uticajem prethodne terapije enoksaparinom.

Ostale interakcije

Tabela 10: Ostale interakcije

<u>Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRIs) ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (engl. selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRIs)</u>	
SSRIs, SNRIs	SSRIs i SNRs su povećali rizik od krvarenja u studiji RE-LY u svim lečenim grupama.
<u>Supstance koje utiču na pH želuca</u>	
Pantoprazol	Kada se dabigatraneteksilat istovremeno primenjivao sa pantoprazolom, uočeno je smanjenje PIK vrednosti dabigatrana za oko 30%. Pantoprazol i drugi inhibitori protonske pumpe (PPI) bili su istovremeno primenjivani sa dabigatraneteksilatom u kliničkim ispitivanjima, a istovremena primena PPI izgleda nije uticala na smanjenje efikasnosti dabigatraneteksilata.
Ranitidin	Ranitidin primenjen zajedno sa dabigatraneteksilatom nije imao klinički značajno dejstvo na stepen resorpcije dabigatrana.

Interakcije povezane sa metaboličkim profilom dabigatraneteksilata i dabigatrana

Dabigatraneteksilat i dabigatran se ne metabolišu pomoću citohrom P450 sistema i nemaju *in vitro* dejstva na enzime humanog citohroma P450. Zbog toga se ne očekuju interakcije srodnih lekova sa dabigatranom.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija bile su sprovedene samo kod odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom period treba da izbegavaju trudnoću tokom terapije lekom BEREVIN.

Trudnoća

Podaci o primeni dabigatraneteksilata kod trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

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

Dojenje

Ne postoje klinički podaci o dejstvu dabigatrana na odojčad tokom dojenja. Dojenje treba prekinuti za vreme terapije lekom BEREVIN.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka za ljude.

U ispitivanjima na životinjama, uticaj na plodnost ženki je uočen u obliku smanjenja implantacija embriona i u povećanju gubitka embriona u preimplantaciji pri dozi od 70 mg/kg (što predstavlja 5 puta veći nivo izloženosti u poređenju sa pacijentima). Nisu primećena druga dejstva na plodnost ženki. Nije bilo uticaja na plodnost mužjaka. Pri dozama koje su bile toksične za majke (što predstavlja 5-10 puta veću izloženost u plazmi nego kod pacijenata), smanjenje u fetalnoj telesnoj masi i embriofetalnoj viabilnosti, zajedno sa povećanjem u fetalnim varijacijama su uočeni kod pacova i kunića. U pre-i postnatalnoj studiji, primećeno je povećanje u fetalnom mortalitetu pri dozama koje su bile toksične kod ženki (doza koja odgovara nivou izloženosti u plazmi 4 puta većem od onog uočenog kod pacijenata).

4.7. Uticaj 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 kod ukupno približno 64000 pacijenata; od toga je približno 35000 pacijenata bilo lečeno dabigatraneteksilatom.

Ukupno, 22% pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom lečenih zbog prevencije moždanog udara ili sistemske embolije (dugotrajna terapija do 3 godine), 14% pacijenata lečenih zbog DVT/PE i 15% pacijenata lečenih zbog prevencije DVT/PE, je imalo neželjene reakcije.

Najčešće prijavljeni događaji su krvarenja koja su se pojavila kod oko 16,6% kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom koji su dugotrajno lečeni zbog prevencije moždanog udara i sistemske embolije i kod 14,4% odraslih pacijenata lečenih zbog DVT/PE. Pored toga, krvarenje se pojavilo kod 19,4% pacijenata lečenih zbog prevencije DVT/PE u ispitivanju RE-MEDY (odrasli pacijenti) i kod 10,5% pacijenata lečenih zbog prevencije DVT/PE u ispitivanju RE-SONATE (odrasli pacijenti).

Kako populacije pacijenata lečenih zbog ove tri indikacije nisu uporedive i događaji krvarenja su distribuirani u nekoliko klasa sistema organa (engl. *System Organ Classes*, SOC), sažeti opis obilnog i bilo kog krvarenja je podeljen prema indikacijama i prikazan u tabelama 12-15 u nastavku.

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli 11 su prikazane neželjene reakcije prepoznate u studijama i periodu nakon stavljanja leka u promet za indikacije prevencije tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, tokom terapije DVT/PE i prevencije DVT/PE. One su klasifikovane 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 ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 11: Neželjene reakcije

SOC / Preporučeni termin	Učestalost	
	Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom	Terapija DVT/PE i prevencija DVT/PE
Poremećaji krvi i limfnog sistema		
Anemija	često	povremeno
Smanjene vrednosti hemoglobina	povremeno	nepoznata učestalost
Trombocitopenija	povremeno	retko
Smanjene vrednosti hematokrita	retko	nepoznata učestalost
Neutropenija	nepoznata učestalost	nepoznata učestalost
Agranulocitoza	nepoznata učestalost	nepoznata učestalost
Poremećaji imunskog sistema		
Preosetljivost na lek	povremeno	povremeno
Osip	povremeno	povremeno
Pruritus	povremeno	povremeno
Anafilaktička reakcija	retko	retko
Angioedem	retko	retko
Urtikarija	retko	retko
Bronhospazam	nepoznata učestalost	nepoznata učestalost
Poremećaji nervnog sistema		
Intrakranijalna hemoragija	povremeno	retko
Vaskularni poremećaji		
Hematom	povremeno	povremeno
Krvarenje	povremeno	povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
Epistaksa	često	često
Hemoptiza	povremeno	povremeno
Gastrointestinalni poremećaji		
Gastrointestinalna hemoragija	često	često
Bol u abdomenu	često	povremeno
Dijareja	često	povremeno
Dispepsija	često	često
Mučnina	često	povremeno
Rektalno krvarenje	povremeno	često
Hemoroidalno krvarenje	povremeno	povremeno
Gastrointestinalni ulkus, uključujući ezofagealni ulkus	povremeno	povremeno
Gastroezofagitis	povremeno	povremeno

Gastroezofagealna refluksna bolest	povremeno	povremeno
Povraćanje	povremeno	povremeno
Disfagija	povremeno	retko
Hepatobilijarni poremećaji		
Poremećena funkcija jetre/ izmenjeni testovi funkcije jetre	povremeno	povremeno
Povećane vrednosti alanin aminottransferaze	povremeno	povremeno
Povećane vrednosti aspartataminottransferaze	povremeno	povremeno
Povećane vrednosti enzima jetre	retko	povremeno
Hiperbilirubinemija	retko	nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Krvarenje iz kože	često	često
Alopecija	nepoznata učestalost	nepoznata učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		
Hemartroza	retko	povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		
Urogenitalno krvarenje, uključujući hematuriju	često	često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
Krvarenje na mestu injekcije	retko	retko
Krvarenje na mestu katetera	retko	retko
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		
Traumatsko krvarenje	retko	povremeno
Krvarenje na mestu incizije	retko	retko

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije krvarenja

Zbog farmakološkog načina dejstva, primena dabigatraneteksilata može da bude povezana sa 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 obimnosti krvarenja i/ili anemije. U kliničkim studijama češća su bila krvarenja iz sluzokože (npr, gastrointestinalno, urogenitalno) tokom dugotrajne terapije dabigatraneteksilatom u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K (VKA). Stoga, uz odgovarajuće kliničko praćenje, korisno je i laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita za otkrivanje okultnog krvarenja. Rizik od krvarenja može biti povećan kod određenih grupa pacijenata, npr. pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega i/ili na istovremenoj terapiji koja utiče na hemostazu ili na terapiji snažnim P-gp inhibitorima (videti odeljak 4.4 Rizik od krvarenja). Hemoragijske komplikacije mogu se manifestovati kao slabost, bledilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjeno oticanje, dispnea i neobjašnjeni šok.

U terapiji sa dabigatraneteksilatom prijavljene su poznate komplikacije krvarenja poput kompartment sindroma i akutne bubrežne insuficijencije zbog hipoperfuzije i nefropatija povezana sa antikoagulasima kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima rizika. Stoga je prilikom procene stanja svakog pacijenta koji prima antikoagulantnu terapiju potrebno uzeti u obzir mogućnost krvarenja. U slučaju krvarenja koje se ne može kontrolisati, kod odraslih pacijenata dostupan je specifičan antagonist dabigatraneteksilata koji poništava njegovo dejstvo, idarucizumab (videti odeljak 4.9).

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata nevalvurnom atrijalnom fibrilacijom sa jednim ili više faktora rizika (prevencija MU i SE kod AF)

U tabeli 12 su prikazani događaji krvarenja razloženi na obilnija i bilo koja krvarenja u pivotalnoj studiji u kojoj je ispitivana prevencija tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom.

Tabela 12: Događaji krvarenja u studiji u kojoj je ispitivana prevencija tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom

	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta dnevno	Varfarin
Randomizovani ispitanici	6015	6076	6022
Obilnije krvarenje	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakranijalno krvarenje	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
GI krvarenje	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Krvarenje sa smrtnim ishodom	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Manje krvarenje	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Bilo koje krvarenje	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

Ispitanici randomizovani da primaju dabigatraneteksilat 110 mg dva puta dnevno ili 150 mg dva puta dnevno, imali su značajno niži rizik od krvarenja opasnih po život i intrakranijalnog krvarenja u poređenju sa varfarinom [$p < 0,05$]. Obe jačine doza dabigatraneteksilata su takođe pokazale statistički značajno nižu ukupnu stopu krvarenja. Ispitanici randomizovani da primaju dabigatraneteksilat 110 mg dva puta dnevno imali su značajno manji rizik od obilnijih krvarenja u poređenju sa varfarinom (*hazard ratio* 0,81 [$p=0,0027$]). Ispitanici randomizovani da primaju dabigatraneteksilat 150 mg dva puta dnevno imali su značajno veći rizik od obilnijih GI krvarenja u poređenju sa varfarinom (*hazard ratio* 1,48 [$p=0,0005$]). Ovo dejstvo je prvenstveno uočeno kod pacijenata ≥ 75 godina.

Klinička korist od dabigatrana u pogledu prevencije moždanog udara i sistemske embolije i smanjenja rizika od intrakranijalne hemoragije (IKH) u poređenju sa varfarinom očuvana je u svim pojedinačnim podgrupama, npr. kod oštećenja funkcije bubrega, godina starosti, istovremene upotrebe lekova kao što su inhibitori agregacije trombocita ili inhibitori P-gp. Iako su neke podgrupe pacijenata pod povećanim rizikom od obilnijeg krvarenja kada se leče antikoagulansima, povećani rizik od krvarenja zbog dabigatrana je posledica GI krvarenja, koje se tipično viđa u prvih 3-6 meseci po započinjanju terapije dabigatraneteksilatom.

Terapija DVT i PE i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih (DVT/PE terapija)

U tabeli 13 su prikazani događaji krvarenja u objedinjenim pivotalnim studijama, RE-COVER i RE-COVER II, u kojima je ispitivana terapija DVT i PE. U objedinjenim studijama primarni bezbednosni ishodi obilnijeg krvarenja, obilnijeg ili klinički značajnog krvarenja, kao i bilo kog krvarenja bili su značajno manji nego sa varfarinom na nominalnom alfa-nivou od 5 %.

Tabela 13: Događaji krvarenja u studijama RE-COVER i RE-COVER II u kojima je ispitivana terapija DVT i PE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta dnevno	Varfarin	<i>Hazard ratio</i> prema varfarinu (interval pouzdanosti 95%)
Pacijenti uključeni u analizu bezbednosti	2456	2462	
Događaji obilnijeg 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)
Obilnije GI krvarenje	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)

Krvarenje opasno po život	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Događaji obilnijeg krvarenja/klinički značajna krvarenja	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Bilo koje krvarenje	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Bilo koje GI krvarenje	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

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

U Tabeli 14 su prikazani događaji krvarenja u pivotalnoj studiji RE-MEDY u kojoj je ispitivana prevencija DVT i PE. Neki događaji krvarenja (MBEs/CRBEs (engl. *major bleeding events/clinically relevant bleeding events*); bilo koje krvarenje) su bili značajno manji na nominalnom alfa-nivou od 5% kod pacijenata koji su primali dabigatraneteksilat u poređenju sa onima koji su primali varfarin.

Tabela 14: Događaji krvarenja u studiji RE-MEDY u kojoj je ispitivana prevencija DVT i PE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta dnevno	Varfarin	<i>Hazard ratio</i> prema varfarinu (interval pouzdanosti 95%)
Lečeni pacijenti	1430	1426	
Događaji obilnijeg 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*
Obilnije GI krvarenje	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Ne može se izračunati*
Krvarenje opasno po život	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Ne može se izračunati*
Obilnije krvarenje/klinički značajno krvarenje	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Bilo koje krvarenje	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Bilo koje GI krvarenje	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

* HR (engl. *hazard ratio*) se ne može proceniti zbog odsustva događaja u svakoj kohorti/terapiji

U tabeli 15 su prikazani događaji krvarenja u pivotalnoj studiji RE-SONATE u kojoj je ispitivana prevencija DVT i PE. Stopa kombinacije MBEs/CRBEs i stopa bilo kog krvarenja bila je značajno manja na nominalnom alfa-nivou od 5% kod pacijenata koji su primali placebo u poređenju sa onima koji su primali dabigatraneteksilat.

Tabela 15: Događaji krvarenja u studiji RE-SONATE u kojoj je ispitivana prevencija DVT i PE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta dnevno	Placebo	<i>Hazard ratio</i> prema placebo (interval pouzdanosti 95%)
Lečeni pacijenti	684	659	
Događaji obilnijeg krvarenja	2 (0,3%)	0	Ne može se izračunati*
Intrakranijalno krvarenje	0	0	Ne može se izračunati*
Obilnije GI krvarenje	2 (0,3%)	0	Ne može se izračunati*
Krvarenje opasno po život	0	0	Ne može se izračunati*
Događaj obilnijeg krvarenja/klinički značajna krvarenja	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Bilo koje krvarenje	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Bilo koje GI krvarenje	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

*HR se ne može proceniti zbog odsustva događaja u svakoj terapiji

Agranulocitoza i neutropenija

Agranulocitoza i neutropenija su bile veoma retko prijaljene nakon dobijanja dozvole za upotrebu dabigatraneteksilata. Zbog prijavljivanja neželjenih reakcija u postmarketinškom praćenju kod populacije nepouzdana veličine, nije moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost. Prijavljena stopa je bila procenjena kao 7 događaja na 1 milion pacijent-godina za agranulocitozu i 5 događaja na 1 milion pacijent-godina za neutropeniju.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost dabigatraneteksilata u terapiji VTE i prevenciji rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata je bila ispitivana u dva ispitivanja faze III (DIVERSITY i 1160.108). Ukupno je 328 pedijatrijskih pacijenata bilo lečeno dabigatraneteksilatom. Pacijenti su primali doze prilagođene prema uzrastu i telesnoj masi u odgovarajućoj formulaciji dabigatraneteksilata za njihov uzrast.

Sveukupno, očekuje se da će bezbednosni profil kod dece biti isti kao kod odraslih.

Ukupno 26% pedijatrijskih pacijenata lečenih dabigatraneteksilatom zbog VTE i prevencije rekurentne VTE imalo je neželjene reakcije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli 16 su prikazane neželjene reakcije prepoznate u kliničkim studijama terapije VTE i prevencije rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata. Klasifikovane su prema SOC terminima 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 ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 16: Neželjene reakcije

	Učestalost
SOC / Preporučeni termin	Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Anemija	često
Smanjene vrednosti hemoglobina	povremeno
Trombocitopenija	često
Smanjene vrednosti hematokrita	povremeno
Neutropenija	povremeno
Agranulocitoza	nepoznata učestalost
Poremećaji imunskog sistema	
Preosetljivost na lek	povremeno
Osip	često
Pruritus	povremeno
Anafilaktička reakcija	nepoznata učestalost
Angioedem	nepoznata učestalost
Urtikarija	često
Bronhospazam	nepoznata učestalost
Poremećaji nervnog sistema	
Intrakranijalno krvarenje	povremeno
Vaskularni poremećaji	

Hematom	često
Krvarenje	nepoznata učestalost
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Epistaksa	često
Hemoptiza	povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	
Gastrointestinalno krvarenje	povremeno
Bol u abdomenu	povremeno
Dijareja	često
Dispepsija	često
Mučnina	često
Rektalno krvarenje	povremeno
Hemoroidalno krvarenje	nepoznata učestalost
Gastrointestinalni ulkus, uključujući ezofagealni ulkus	nepoznata učestalost
Gastroezofagitis	povremeno
Gastroezofagealna refluksna bolest	često
Povraćanje	često
Disfagija	povremeno
Hepatobilijarni poremećaji	
Poremećena funkcija jetre/izmenjeni testovi funkcije jetre	nepoznata učestalost
Povećane vrednosti alanin aminotransferaze	povremeno
Povećane vrednosti aspartat aminotransferaze	povremeno
Povećane vrednosti enzima jetre	često
Hiperbilirubinemija	povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Krvarenje iz kože	povremeno
Alopecija	često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Hemartroza	nepoznata učestalost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Urogenitalno krvarenje, uključujući hematuriju	povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Krvarenje na mestu injekcije	nepoznata učestalost
Krvarenje na mestu katetera	nepoznata učestalost
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Traumatsko krvarenje	povremeno
Krvarenje na mestu incizije	nepoznata učestalost

Reakcije krvarenja

U dva ispitivanja faze III za indicaciju terapije VTE i prevencije rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata, ukupno 7 pacijenata (2,1%) je imalo događaj obilnijeg krvarenja, 5 pacijenata (1,5%) je imalo događaj klinički značajnog krvarenja koje nije obilno i 75 pacijenata (22,9%) je imalo događaj manjeg krvarenja. Učestalost događaja krvarenja je sveukupno bila veća u najstarijoj uzrasnoj grupi (12 do <18 godina: 28,6%) nego u mlađim uzrasnim grupama (od rođenja do <2 godine: 23,3%; 2 do

<12 godina: 16,2%). Obilnije ili teško krvarenje, bez obzira na lokalizaciju, može dovesti do onesposobljavajućih, opasnih po život ili čak do 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, testovi koagulacije mogu da pomognu da se odredi rizik od krvarenja (videti odeljke 4.4. i 5.1). Kalibrisani kvantitativni dTT test ili ponovljena dTT merenja omogućavaju predviđanje vremena do kada će određene koncentracije dabigatrana biti postignute (videti odeljak 5.1), takođe u slučaju kada su 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 se može ukloniti dijalizom; postoji ograničeno kliničko iskustvo koje bi pokazalo korisnost ovog pristupa u kliničkim studijama (videti odeljak 5.2).

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja

U slučaju hemoragijskih komplikacija, terapija dabigatraneteksilatom mora da se prekine, a izvor krvarenja mora da se istraži. Zavisno od kliničke situacije, treba razmotriti uvođenje odgovarajuće suportivne terapije kao što je hirurška hemostaza ili nadoknada volumena krvi, prema odluci lekara koji propisuje lek.

Kod odraslih pacijenata u situacijama kada je potrebno brzo poništavanje antikoagulantnog dejstva dabigatrana, dostupan je specifičan antagonist (idarucizumab) koji antagonizuje farmakodinamsko dejstvo 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 lekova u poništavanju (reverziji) antikoagulantnog dejstva dabigatrana, ali podaci o njihovoj korisnosti u kliničkim uslovima i mogućem riziku od povratne (engl. *rebound*) tromboembolije su veoma ograničeni. Testovi koagulacije mogu da postanu nepouzdana nakon davanja predloženih koncentrata faktora koagulacije. Treba biti oprezan kada se tumače rezultati ovih testova. Treba razmotriti mogućnost davanja koncentrata trombocita u slučajevima u kojima postoji trombocitopenija ili ako su korišćeni antitrombocitni lekovi dugog dejstva. Svu simptomatsku terapiju treba dati prema odluci lekara.

Zavisno od lokalne raspoloživosti, u slučaju obilnijeg krvarenja, treba konsultovati specijalistu za koagulaciju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: B01AE07

Mehanizam dejstva

Dabigatraneteksilat je prolek u obliku malog molekula koji ne ispoljava nikakvu farmakološku aktivnost. Nakon oralne primene, dabigatraneteksilat se brzo resorbuje i pretvara u dabigatran hidrolizom katalizovanom esterazama u plazmi i jetri. Dabigatran je snažan, kompetitivan, reverzibilan direktan inhibitor trombina i glavni je aktivni princip u plazmi.

S obzirom na to da trombin (serin proteaza) tokom 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.

Farmakodinamska dejstva

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

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

Test kalibrisanog kvantitativnog razblaženog trombinskog vremena (dTT) obezbeđuje procenu koncentracije dabigatrana u plazmi koja može da se uporedi sa očekivanim koncentracijama dabigatrana u plazmi. Kada kalibrisano određivanje dTT daje rezultat koji je na ili ispod granice kvantifikacije, potrebno je razmotriti uvođenje dodatnog određivanja koagulacije kao što je TT, ECT ili aPTT.

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

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) je široko dostupan test koji pruža aproksimativnu indikaciju intenziteta antikoagulacije postignutog sa dabigatranom. Međutim, aPTT test ima ograničenu osetljivost i nije pogodan za preciznu kvantifikaciju antikoagulantnog dejstva, naročito pri velikim koncentracijama dabigatrana u plazmi. Mada velike aPTT vrednosti treba tumačiti sa oprezom, velike aPTT vrednosti ukazuju na antikoagulaciju kod pacijenta.

Generalno se može pretpostaviti da ova merenja antikoagulacione aktivnosti mogu da odražavaju koncentracije dabigatrana i da mogu da daju smernice u proceni rizika od krvarenja, tj. u slučaju da prelaze 90. percentil najmanjih koncentracija dabigatrana ili određivanje koagulacije kao što je aPTT mereno pri najmanjoj koncentraciji leka (za aPTT granične vrednosti videti tabelu 5 u odeljku 4.4) i smatra se da su povezana sa povećanim rizikom od krvarenja.

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

Geometrijska srednja vrednost najveće koncentracije dabigatrana u plazmi u stanju ravnoteže, merena oko 2 sata nakon primene 150 mg dabigatraneteksilata dva puta dnevno, iznosila je 175 nanograma/mL, sa opsegom 117 – 275 nanograma/mL (25. – 75. opseg percentila). Geometrijska srednja vrednost najmanje koncentracije dabigatrana merene ujutru, na kraju intervala doziranja (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 (25. – 75. opseg percentila).

Kod pacijenata sa atrijskom nevalvularnom fibrilacijom na terapiji zbog prevencije moždanog udara i sistemske embolije sa 150 mg dabigatraneteksilata dva puta dnevno,

- 90. percentil koncentracije dabigatrana u plazmi iznosio je 200 nanograma/mL, mereno pri najmanjoj koncentraciji (10-16 sati nakon prethodne doze),
- vrednost ECT pri najmanjoj koncentraciji (10-16 sati nakon prethodne doze), bila je povećana otprilike 3 puta iznad gornje granice normalne vrednosti, sto je odgovaralo primećenom 90. percentilu produženja ECT od 103 sekunde,
- aPTT odnos dvostruko veći od GGN (produženje aPTT od oko 80 sekundi), pri najmanjoj koncentraciji (10-16 sati nakon prethodne doze) odgovarao je primećenom 90. percentilu.

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

Kod pacijenata koji su na terapiji sa 150 mg dabigatraneteksilata dva puta dnevno zbog DVT i PE, geometrijska srednja vrednost najmanje koncentracije dabigatrana, merena unutar 10–16 sati nakon primene doze, na kraju intervala doziranja (tj. 12 sati nakon večernje doze 150 mg dabigatrana), bila je 59,7 nanograma/mL, sa opsegom od 38,6 – 94,5 nanograma/mL (25.-75. opseg percentila). Za terapiju DVT i PE dabigatraneteksilatom 150 mg dva puta dnevno,

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

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pacijente koji su na terapiji sa 150 mg dabigatraneteksilata dva puta dnevno zbog prevencije rekurentne DVT i PE.

Klinička efikasnost i bezbednost

Etničko poreklo

Nisu uočene klinički značajne etničke razlike među pripadnicima bele rase, Afro-Amerikancima, Hispancima, Japancima ili Kinezima.

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

Klinički dokazi o efikasnosti dabigatraneteksilata izvode se iz studije RE-LY (randomizovana procena dugotrajne terapije antikoagulansima), multicentrične, multinacionalne, randomizovane studije sa paralelnim grupama u kojoj su ispitivane dve maskirane doze dabigatraneteksilata (110 mg i 150 mg dva puta dnevno) u poređenju sa otvorenim davanjem varfarina kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom pod umerenim do visokim rizikom od moždanog udara i sistemske embolije. Primarni cilj ove studije bio je da se utvrdi da li je dabigatraneteksilat neinferioran u odnosu na varfarin u smanjenju pojave mešovitog parametra praćenja, koji se sastoji od moždanog udara i sistemske embolije. Analizirana je i statistička superiornost.

U studiji RE-LY, ukupno je randomizovano 18113 pacijenata, kod kojih je srednja vrednost godina starosti bila 71,5 godina i sa srednjom vrednošću skora rizika od moždanog udara kod atrijalne fibrilacije (CHADS₂) od 2,1. Populaciju pacijenata činilo je 64% muškaraca, 70% pripadnika bele rase i 16% azijske. Kod pacijenata randomizovanih da primaju varfarin, srednji procenat vremena u terapijskom opsegu (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 dnevno, nije inferioran u odnosu na varfarin za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod ispitanika sa atrijalnom fibrilacijom, sa smanjenim rizikom od intrakranijalne hemoragije (IKH), ukupnog krvarenja i obilnijeg krvarenja. Doza od 150 mg dva puta dnevno značajno smanjuje rizik od ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara, vaskularne smrti, IKH i ukupnog krvarenja u odnosu na varfarin. Stope obilnijih krvarenja sa ovom dozom bile su uporedive sa varfarinom. Stope infarkta miokarda su bile blago povećane sa dabigatraneteksilatom 110 mg dva puta dnevno i 150 mg dva puta dnevno u poređenju sa varfarinom (*hazard ratio* 1,29; $p = 0,0929$, odnosno *hazard ratio* 1,27; $p = 0,1240$). Sa boljim praćenjem INR uočene koristi od dabigatraneteksilata u poređenju sa varfarinom se smanjuju.

U tabelama 17-19 prikazani su detalji ključnih rezultata u ukupnoj populaciji:

Tabela 17: Analiza prve pojave moždanog udara ili sistemske embolije (primarni ishod) tokom perioda ispitivanja u studiji RE-LY.

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

% se odnosi na godišnju stopu događaja

Tabela 18: Analiza prve pojave ishemijskog ili hemoragijskog moždanog udara tokom perioda ispitivanja u studiji RE-LY.

	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta dnevno	Varfarin
Randomizovani ispitanici	6015	6076	6022
Moždani udar			
Incidence (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
<i>Hazard ratio</i> prema varfarinu (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-vrednost	0,3553	0,0001	
Sistemska embolija			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
<i>Hazard ratio</i> prema varfarinu (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> prema	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	

varfarinu (95% CI)			
p-vrednost	0,3138	0,0351	
Hemoragijski moždani udar			
Incidence (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
<i>Hazard ratio</i> prema varfarinu (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 19: Analiza mortaliteta usled svih uzroka i kardiovaskularnog preživljavanja tokom ispitivanog perioda u studiji RE-LY.

	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta dnevno	Varfarin
Randomizovani ispitanici	6015	6076	6022
Mortalitet usled svih uzroka			
Incidence (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
<i>Hazard ratio</i> prema varfarinu (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> prema varfarinu (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

U tabelama 20-21 prikazani su rezultati za primarni ishod efikasnosti i bezbednosti u relevantnim subpopulacijama:

Za primarni ishod, moždani udar i sistemsku emboliju, primećeno je da nijedna podgrupa (tj. prema starosti, telesnoj masi, polu, funkciji bubrega, etničkom poreklu, itd.) nije imala različit *risk ratio* u poređenju sa varfarinom.

Tabela 20: *Hazard ratio* i 95% CI za moždani udar/sistemsku emboliju po podgrupama

Ishod	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta dnevno prema varfarinu	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta dnevno prema varfarinu
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 obilnijeg krvarenja, kao primarnog ishoda bezbednosti, postojala je interakcija između 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 starosti ≥ 75 godina. Istovremena upotreba antitrombotične terapije, ASK ili klopidogrela približno udvostručuje stope obilnijih krvarenja i sa dabigatraneteksilatom i sa varfarinom. Nije bilo značajne interakcije terapijskih dejstava sa podgrupama prema funkciji bubrega i skorcu CHADS₂.

Tabela 21: Hazard ratio i 95% CI za obilnija krvarenja po podgrupama

Ishod	Dabigatraneteksilat 110 mg dva puta dnevno prema varfarinu	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta dnevno prema varfarinu
Starost (godine)		
<65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ i < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL (mL/min)		
30 ≤ i < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ i < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
Primena ASK	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Primena klopidogrela	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Dugotrajni, multicentrični produžetak terapije dabigatranom kod pacijenata sa aatrijalnom fibrilacijom koji su završili učesće u ispitivanju RE-LY)

Produžetak studije RE-LY (RELY-ABLE) pružio je dodatne bezbednosne informacije za kohortu pacijenata koja je nastavila da prima istu dozu dabigatraneteksilata kao onu koja im je bila određena u ispitivanju RE-LY. Pacijenti su bili pogodni za ispitivanje RELY-ABLE ako nisu trajno prekinuli primenu ispitivanog leka u vreme njihove zaključne posete u sklopu ispitivanja RE-LY. Uključeni pacijenti su nastavili da primaju istu dvostruko maskiranu dozu dabigatraneteksilata koja im je nasumično dodeljena u ispitivanju RE-LY, u trajanju do 43 meseca praćenja nakon ispitivanja RE-LY (ukupna srednja vrednost praćenja za RE-LY + RELY-ABLE bila je 4,5 godine). Uključeno je bilo 5897 pacijenata, koji su predstavljali 49% pacijenata od prvobitno nasumično odabranih da primaju dabigatraneteksilat u studiji RE-LY, kao i 86% pacijenata koji su bili pogodni za studiju RELY-ABLE.

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

Stope ishoda događaja, uključujući obilnije krvarenje i druge događaje krvarenja, bile su u skladu sa onima zapaženim u ispitivanju RE-LY.

Podaci iz neintervencijskih studija

Neintervencijska studija (GLORIA-AF) je prospektivno prikupila (u svojoj drugoj fazi) podatke o bezbednosti i efektivnosti dabigatraneteksilata u stvarnim uslovima lečenja kod novodijagnostikovanih pacijenata sa NVAf. Studija je uključila 4859 pacijenata na dabigatraneteksilat (55% je bilo lečeno dozom od 150 mg dva puta dnevno, 43% bilo je lečeno dozom od 110 mg dva puta dnevno, 2% bilo je lečeno dozom od 75 mg dva puta dnevno). Pacijenti su praćeni tokom 2 godine. Srednja vrednost skorova CHADS₂ i HAS-BLED bila je 1,9, odnosno 1,2. Srednja vrednost vremena praćenja tokom terapije bila je 18,3 meseci. Obilnije krvarenje javilo se kod 0,97 na 100 pacijent-godina. Krvarenje opasno po život je prijavljeno kod 0,46 na 100 pacijent-godina, intrakranijalna hemoragija kod 0,17 na 100 pacijent-godina i gastrointestinalno krvarenje kod 0,60 na 100 pacijent-godina. Moždani udar se javio kod 0,65 na 100 pacijent-godina.

Pored toga, u neintervencijskoj studiji [Graham DJ et al., *Circulation*. 2015;131:157-164] na više od 134000 starijih pacijenata sa NVAF u Sjedinjenim Američkim Državama (što je rezultovalo 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) je bio 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) i sa povećanim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja (*hazard ratio* 1,28, CI 1,14 – 1,44) u poređenju sa varfarinom. Za obilnije krvarenje nije bila pronađena razlika (*hazard ratio* 0,97, CI 0,88 – 1,07).

Ova zapažanja u stvarnim uslovima lečenja su u skladu sa profilom bezbednosti i efikasnosti dabigatraneteksilata ustanovljenom za ovu indikaciju u studiji RE-LY.

Pacijenti koji se povrgavaju kateterskoj ablaciji zbog atrijalne fibrilacije

Prospektivna, randomizovana, otvorena, multicentrična, eksplorativna studija sa centralno vođenom procenom ishoda na maskiran način (RE-CIRCUIT) sprovedena je kod 704 pacijenta koji su bili na stabilnoj antikoagulantnoj terapiji. Studija je upoređivala neprekidnu primenu terapije dabigatraneteksilata 150 mg dva puta dnevno sa neprekidnom primenom terapije varfarina uz prilagođeni INR kod kateterske ablacije paroksizmalne ili perzistentne atrijalne fibrilacije. Od 704 uključenih pacijenata, 317 bilo je podvrgnuto ablaciji kod atrijalne fibrilacije sa neprekidnom primenom dabigatrana, a 318 bilo je podvrgnuto ablaciji atrijalne fibrilacije sa neprekidnom primenom varfarina. Svi pacijenti su pre kateterske ablacije bili podvrgnuti transezofagealnoj ehokardiografiji (TEE). Primarni ishod (pojava obilnih krvarenja prema kriterijumima ISTH) javio se kod 5 (1,6%) pacijenata u grupi koja je primala dabigatraneteksilat i kod 22 (6,9%) pacijenta u grupi koja je primala varfarin (razlika rizika -5,3%; 95% CI -8,4, -2,2; P = 0,0009). U grupi koja je primala dabigatraneteksilat nije bilo događaja moždanog udara/sistemske embolije/TIA (kompozitni ishod), a u grupi koja je primala varfarin bio je jedan događaj (TIA) od trenutka ablacije do 8 nedelja nakon ablacije. Ova eksplorativna studija je pokazala da je dabigatraneteksilat bio povezan sa značajnim smanjenjem stope događaja obilnih krvarenja kod ablacije u poređenju varfarinom uz prilagođeni INR.

Pacijenti koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. percutaneous coronary intervention, PCI) sa ugradnjom stenta

Prospektivna, randomizovana, otvorena studija (faze IIIb) sa maskiranim ishodom (PROBE) za procenu dvojne terapije dabigatraneteksilatom (110 mg ili 150 mg dva puta dnevno) plus klopidogrel ili tikagrelor (antagonisti receptora P2Y12) naspram trojne terapije varfarinom (uz prilagođeni INR 2,0 – 3,0) plus klopidogrel ili tikagrelor i ASK, bila je sprovedena kod 2725 pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su bili podvrgnuti zahvatu PCI sa ugradnjom stenta (RE-DUAL PCI). Pacijenti su bili randomizovani u grupu koja je primala dvojnju terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg dva puta dnevno, grupu koja je primala dvojnju terapiju dabigatraneteksilatom 150 mg dva puta dnevno ili grupu koja je primala trojnu terapiju varfarinom. Stariji pacijenti izvan Sjedinjenih Američkih Država (≥ 80 godina starosti u svim državama, ≥ 70 godina starosti za Japan) nasumično su bili dodeljeni u grupu koja je primala dvojnju terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg ili grupu koja je primala trojnu terapiju sa varfarinom. Primarni ishod je bio kombinovan i uključivao je obilnija krvarenja na osnovu definicije ISTH ili klinički značajan događaj krvarenja koje nije bilo obilnije.

Incidenca primarnog ishoda bila je 15,4% (151 pacijent) u dvojno-terapijskoj grupi sa dabigatraneteksilatom 110 mg u poređenju sa 26,9% (264 pacijenta) u trojno-terapijskoj grupi sa varfarinom (HR 0,52; 95% CI 0,42; 0,63; P<0,0001 za neinferiornost i P<0,0001 za superiornost) i 20,2% (154 pacijenta) u dvojno-terapijskoj grupi sa dabigatraneteksilatom 150 mg u poređenju sa 25,7% (196 pacijenta) u odgovarajućoj trojno-terapijskoj grupi sa varfarinom (HR 0,72; 95% CI 0,58; 0,88; P<0,0001 za neinferiornost i P=0,002 za superiornost). U deskriptivnom delu analize, tromboliza

u infarktu miokarda (engl. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*, TIMI) kod događaja obilnijeg krvarenja je bila manja u obe dvojno-terapijske grupe sa dabigatraneteksilatom nego u trojno-terapijskoj grupi sa varfarinom: 14 događaja (1,4%) u dvojno-terapijskoj grupi sa dabigatraneteksilatom 110 mg u poređenju sa 37 događaja (3,8%) u trojno-terapijskoj grupi sa varfarinom (HR 0,37; 95% CI 0,20; 0,68; P=0,002) i 16 događaja (2,1%) u dvojno-terapijskoj grupi sa dabigatraneteksilatom 150 mg u poređenju sa 30 događaja (3,9%) u odgovarajućoj trojno-terapijskoj grupi sa varfarinom (HR 0,51; 95% CI 0,28; 0,93; P=0,03). Obe dvojno-terapijske grupe sa dabigatraneteksilatom imale su manje stope intrakranijalne hemoragije od odgovarajuće trojno-terapijske grupe sa varfarinom: 3 događaja (0,3%) u dvojno-terapijskoj grupi sa dabigatraneteksilatom 110 mg u poređenju sa 10 događaja (1,0%) u trojno-terapijskoj grupi sa varfarinom (HR 0,30; 95% CI 0,08; 1,07; P=0,06) i 1 događaj (0,1%) u dvojno-terapijskoj grupi sa dabigatraneteksilatom 150 mg u poređenju sa 8 događaja (1,0%) u odgovarajućoj trojno-terapijskoj grupi sa varfarinom (HR 0,12; 95% CI 0,02; 0,98; P=0,047). Incidenca kompozitnog ishoda efikasnosti, u vidu smrti, tromboembolijskih događaja (infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija) ili neplanirane revaskularizacije u dve dvojno-terapijske grupe sa dabigatraneteksilatom, bila je neinferiorna prema varfarinu u trojno-terapijskoj grupi (13,7% prema 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84; 1,29; P=0,0047 za neinferiornost). Nije bilo statističkih razlika u pojedinačnim komponentama ishoda efikasnosti između bilo koje dvojno-terapijske grupe sa dabigatraneteksilatom i trojno-terapijske grupe sa varfarinom.

Ova studija je pokazala da je dvojna terapija dabigatraneteksilatom i antagonistom P2Y12 značajno smanjila rizik od krvarenja naspram trojne terapije varfarinom, uz neinferiornost za kompozitni ishod u tromboembolijskim događajima kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom koji su bili podvrgnuti zahvatu PCI sa ugradnjom stenta.

Terapija DVT i PE kod odraslih (terapija DVT/PE)

Efikasnost i bezbednost su ispitivani u dve multicentrične, randomizovane, dvostruko slepe, ponovljene studije sa paralelnim grupama, RE-COVER i RE-COVER II. Ove studije su uporedivale dabigatraneteksilat (150 mg dva puta dnevno) sa varfarinom (ciljni INR 2,0-3,0) kod pacijenata sa akutnom DVT i/ili PE. Primarni cilj ovih studija bio je da se odredi da li je dabigatraneteksilat neinferioran u odnosu na varfarin u smanjenju pojave primarnog ishoda koji se sastojao od rekurentne simptomatske DVT i/ili PE i povezanih smrti tokom perioda lečenja u trajanju od 6 meseci.

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

Trajanje terapije fiksnom dozom dabigatrana bilo je 174,0 dana bez praćenja koagulacije. Kod pacijenata koji su bili randomizovani da primaju varfarin, medijana vremena u terapijskom opsegu (INR 2,0 do 3,0) bila je 60,6%.

Ispitivanja su pokazala da lečenje dabigatraneteksilatom 150 mg dva puta dnevno 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 22: Analiza primarnih i sekundarnih ishoda efikasnosti (VTE je sastavljena od DVT i/ili PE) do kraja perioda nakon lečenja iz objedinjenih studija RECOVER i RE-COVER II

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta dnevno	Varfarin
Lečeni pacijenti	2553	2554
Rekurentna simptomatska VTE i smrt povezana sa VTE	68 (2,7%)	62 (2,4%)
<i>Hazard ratio</i> prema varfarinu (interval pouzdanosti 95%)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundarni ishodi efikasnosti		

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

Prevenција rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba (prevenција DVT/PE)

Dve randomizovane, dvostruko slepe studije sa paralelnim grupama sprovedene su na pacijentima koji su prethodno bili lečeni antikoagulacionom terapijom. RE-MEDY, varfarinom kontrolisana studija, uključivala je pacijente koji su se već lečili od 3 do 12 meseci sa potrebom daljnjeg antikoagulantnog lečenja, a RE-SONATE, placebom kontrolisana studija, uključivala je pacijente koji su se već lečili od 6 do 18 meseci antagonistima vitamina K.

Cilj studije RE-MEDY bio je da se uporedi bezbednost i efikasnost oralno primenjenog dabigatraneteksilata (150 mg dva puta dnevno) sa varfarinom (ciljni INR 2,0-3,0) u dugotrajnoj terapiji i prevenciji rekurentne, simptomatske DVT i/ili PE. Ukupno je bilo randomizovano 2866 pacijenata, a 2856 pacijenata je bilo lečeno. Trajanje terapije dabigatraneteksilatom variralo je od 6 do 36 meseci (medijana 534,0 dana). Kod pacijenata koji su bili randomizovani da primaju varfarin, medijana vremena u terapijskom opsegu (INR 2,0-3,0) bila je 64,9 %.

Studija RE-MEDY je pokazala da terapija dabigatraneteksilatom 150 mg dva puta dnevno nije bila inferiorna u odnosu na varfarin (granica neinferiornosti: 2,85 za *hazard ratio* i 2,8 za razliku rizika).

Tabela 23: Analiza primarnih i sekundarnih ishoda efikasnosti (VTE je sastavljena od DVT i/ili PE) do kraja perioda nakon terapije u studiji RE-MEDY

	Dabigatrineteksilat 150 mg dva puta dnevno	Varfarin
Lečeni pacijenti	1430	1426
Rekurentna simptomatska VTE i smrt povezana sa VTE	26 (1,8%)	18 (1,3%)
<i>Hazard ratio</i> prema varfarinu (interval pouzdanosti 95%)	1,44 (0,78; 2,64)	
Granica neinferiornosti	2,85	
Pacijenti sa događajem nakon 18 meseci	22	17
Kumulativni rizik nakon 18 meseci (%)	1,7	1,4
Razlika rizika u odnosu na varfarin (%)	0,4	
Interval pouzdanosti 95%		
Granica neinferiornosti	2,8	
Sekundarni ishodi efikasnosti		
Rekurentna simptomatska VTE i smrti usled svih uzroka	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Interval pouzdanosti 95%	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomatska 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 usled svih uzroka	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Interval pouzdanosti 95%	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cilj studije 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 od 6 do 18 meseci lečenja sa VKA. Predviđena terapija je bila 6 meseci primene dabigatraneteksilata 150 mg dva puta dnevno bez potrebe za praćenjem.

Studija RE-SONATE je pokazala da je dabigatraneteksilat bio superioran u odnosu na placebo u prevenciji rekurentnih simptomatskih događaja DVT/PE uključujući neobjašnjene smrti, uz smanjenje rizika sa 5,6% na 0,4% (smanjenje relativnog rizika 92% na osnovu *hazard ratio* tokom perioda lečenja ($p < 0,0001$)).

Sve sekundarne i analize osetljivosti primarnog ishoda i svih sekundarnih ishoda pokazale su superiornost dabigatraneteksilata u odnosu na placebo.

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

Tabela 24: Analiza primarnih i sekundarnih ishoda efikasnosti (VTE je sastavljena od DVT i/ili PE) do kraja perioda nakon terapije u studiji RE-SONATE.

	Dabigatraneteksilat 150 mg dva puta dnevno	Placebo
Lečeni pacijenti	681	662
Rekurentna simptomatska VTE i povezane smrti	3 (0,4%)	37 (5,6%)
<i>Hazard ratio</i> prema placebo (interval pouzdanosti 95%)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-vrednost za superiornost	< 0,0001	
Sekundarni ishodi efikasnosti		
Rekurentna simptomatska VTE i smrti usled svih uzroka	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Interval pouzdanosti 95%	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomatska 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 sa 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 usled svih uzroka	0 (0)	2 (0,3%)
Interval pouzdanosti 95%	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Kliničke studije u prevenciji tromboembolije kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima

Klinička studija faze II ispitivala je dabigatraneteksilat i varfarin kod ukupno 252 pacijenta sa nedavno hirurški zamenjenim 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, obilnije krvarenje se uglavnom manifestovalo kao hemoragijski perikardijalni izlivi, naročito kod pacijenata koji su rano započeli terapiju dabigatraneteksilatom (tj. trećeg dana) nakon hirurške zamene srčanog zaliska (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

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 podnošenja rezultata ispitivanja sa referentnim lekom koji sadrži dabigatraneteksilat u svim podgrupama pedijatrijske populacije za indikaciju prevencije moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata

Studija DIVERSITY bila je sprovedena kako bi se pokazala efikasnost i bezbednost dabigatraneteksilata u poređenju sa standardnim zbrinjavanjem (engl. *Standard of Care*, SOC) VTE kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do uzrasta manje od 18 godina. Studija je bila osmišljena kao otvorena, randomizovana studija neinferiornosti sa paralelnim grupama. Uključeni pacijenti su bili randomizovani prema šemi 2:1 u grupu kojoj je primenjivana formulacija dabigatraneteksilata odgovarajuća za njihov uzrast (kapsule, obložene granule ili oralni rastvor) (doze prilagođene prema uzrastu i telesnoj masi) ili u SOC grupu koja je obuhvatala primenu niskomolekularnog heparina (engl. *low molecular weight heparins*, LMWH) ili antagonista vitamina K (VKA) ili fondoparinuksa (1 pacijent uzrasta 12 godina). Primarni ishod bio je kompozitni ishod koji se sastojao od pacijenata sa potpunim razlaganjem tromba, bez rekurentne VTE i bez mortaliteta povezanog sa VTE. Kriterijumi isključenja obuhvatali su aktivni meningitis, encefalitis i intrakranijalni apsces.

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

Od 267 randomizovanih pacijenata, 81 pacijent (45,8%) u grupi koja je primala dabigatraneteksilat i 38 pacijenata (42,2%) u SOC grupi, ispunilo je kriterijume za kompozitni primarni ishod (potpuno razlaganje tromba, bez rekurentne VTE i bez mortaliteta povezanog sa VTE). Odgovarajuća stopa razlike pokazala je neinferiornost dabigatraneteksilata u odnosu na SOC. Dosledni rezultati takođe su generalno bili uočeni u svim podgrupama: nije bilo značajnih razlika u terapijskom dejstvu kod podgrupa prema uzrastu, polu, regiji i prisutnosti određenih faktora rizika. Kod 3 različite starosne klase, udeli pacijenata koji su ispunili primarni ishod efikasnosti u grupi dabigatraneteksilata i SOC grupama bili su 13/22 (59,1%), odnosno 7/13 (53,8%) za pacijente od rođenja do < 2 godine, 21/43 (48,8%), odnosno 12/21 (57,1%) za pacijente uzrasta od 2 do < 12 godina i 47/112 (42,0%), odnosno 19/56 (33,9%) za pacijente uzrasta od 12 < 18 godina.

Pojava obilnijih krvarenja bila je prijavljena kod 4 pacijenta (2,3%) u grupi koja je primala dabigatraneteksilat i 2 pacijenta (2,2%) u SOC grupi. Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu do prvog događaja obilnijeg krvarenja. Trideset i osam pacijenata (21,6%) u grupi koja je primala dabigatraneteksilat i 22 pacijenta (24,4%) u SOC grupi imalo je neki događaj krvarenja, većina njih je bila kategorisana kao manje krvarenje. Kombinovani ishod pojave događaja obilnijeg krvarenja ili klinički značajnog krvarenja koje nije obilno (tokom terapije) bio je prijavljen kod 6 (3,4%) pacijenata u grupi koja je primala dabigatraneteksilat i 3 (3,3%) pacijenta u SOC grupi.

Otvorena, multicentrična studija faze III sa jednom grupom prospektivne kohorte (1160.108) sprovedena je radi procene bezbednosti primene dabigatraneteksilata za prevenciju rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata od 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. Pacijenti pogodni za uključivanje primali su dabigatraneteksilat u formulaciji prikladnoj za njihov uzrast (kapsule, obložene granule ili oralni rastvor) i u dozi prilagođenoj prema njihovom uzrastu i telesnoj masi, sve dok se klinički faktor rizika nije povukao, ili do maksimalno 12 meseci. Primarni ishodi studije uključivali su ponovnu pojavu VTE, događaje obilnijeg i manje obilnog krvarenja i mortalitet (ukupni i povezan sa trombotskim ili tromboembolijskim događajima) u 6. i 12. mesecu. O događajima ishoda odlučivala je nezavisna slepa komisija za procenu ishoda.

Ukupno je 214 pacijenta ušlo u studiju; od toga 162 pacijenta u uzrasnoj klasi 1 (uzrasta od 12 do manje od 18 godina), 43 pacijenta u uzrasnoj klasi 2 (uzrasta od 2 do manje od 12 godina) i 9 pacijenata u uzrasnoj klasi 3 (od rođenja do manje od 2 godine). Tokom perioda terapije, 3 pacijenta (1,4%) imalo je potvrđenu pojavu rekurentne VTE unutar prvih 12 meseci nakon početka terapije. Potvrđena pojava događaja krvarenja tokom perioda terapije bila je prijavljena kod 48 pacijenata (22,5%) unutar prvih 12 meseci. Većina događaja krvarenja su bila manje obilna krvarenja. Kod 3 pacijenta (1,4%) bila je prijavljena potvrđena pojava događaja obilnijeg krvarenja unutar prvih 12 meseci. Za 3 pacijenta (1,4%) prijavljena je potvrđena pojava klinički značajnog krvarenja koje nije bilo obilno 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 unutar prvih 12 meseci.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primene, dabigatraneteksilat se brzo i potpuno konvertuje u dabigatran, koji je aktivni oblik leka u plazmi. Razlaganje proleka dabigatraneteksilata hidrolizom katalizovanom esterazom u aktivni princip dabigatran je predominantno metabolička reakcija. Apsolutna bioraspoloživost dabigatrana nakon oralne primene dabigatraneteksilata je približno 6,5%.

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

Resorpcija

Studija za procenu postoperativne resorpcije dabigatraneteksilata, 1-3 sata nakon hirurškog zahvata, pokazala je relativno sporu resorpciju u poređenju sa onom kod zdravih dobrovoljaca, pokazujući blagu krivu odnosa koncentracije leka u plazmi i vremena, bez velikih maksimalnih koncentracija u plazmi. Maksimalne koncentracije u plazmi dostižu se 6 sati posle primene u postoperativnom periodu usled faktora koji tome doprinose, kao što su anestezija, GI pareza i uticaj operacije nezavisno od formulacije oralno primenjenog leka. U daljoj studiji je pokazano da je spora i odložena resorpcija leka obično prisutna samo na dan hirurškog zahvata. Tokom narednih dana, resorpcija dabigatrana je brza i sa maksimalnim koncentracijama u plazmi koje se postižu 2 sata nakon primene leka.

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

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

Oralna bioraspoloživost može da bude povećana za 75% nakon pojedinačne doze i za 37% u stanju ravnoteže u poređenju sa referentnom formulacijom kapsula kada se pelete uzimaju bez omotača kapsule napravljenog od hidroksipropilmetilceluloze (HPMC). Stoga, integritet HPMC kapsule treba uvek da bude očuvan tokom kliničke primene kako bi se izbeglo nenamerno povećanje bioraspoloživosti dabigatraneteksilata (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Zapažena je mala (34-35%) koncentracija nezavisnog vezivanja dabigatrana za proteine plazme kod ljudi. Volumen distribucije dabigatrana od 60 do 70 L je prevazilazio volumen ukupne telesne vode što ukazuje na umerenu distribuciju dabigatrana u tkivu.

Biotransformacija

Metabolizam i izlučivanje dabigatrana ispitani su na zdravim muškim ispitanicima nakon pojedinačne intravenske doze radioaktivno obeleženog dabigatrana. Posle intravenske doze, radioaktivnost koja potiče od dabigatrana primarno se eliminisala putem urina (85%). Izračunato je da je 6% od primenjene doze izlučeno putem fecesa. Ukupna pronađena radioaktivnost se kretala od 88-94% od primenjene doze do 168 sati nakon doze.

Dabigatran podleže konjugaciji pri čemu se formiraju farmakološki aktivni acilglukuronidi. Postoje četiri poziciona izomera, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglukuronid, a svaki iznosi manje od 10% od ukupnog dabigatrana u plazmi. Tragovi drugih metabolita mogli su se otkriti samo uz pomoć visokoosetljivih analitičkih metoda. Dabigatran se eliminiše uglavnom u neizmenjenom obliku u urinu, brzinom od približno 100 mL/min što odgovara brzini glomerularne filtracije.

Eliminacija

Koncentracije dabigatrana u plazmi su pokazale bieksponecijalni pad sa srednjom vrednošću terminalnog poluvremena eliminacije od 11 sati kod zdravih starijih ispitanika. Nakon višestrukih doza zapaženo je terminalno poluvreme eliminacije od oko 12-14 sati. Poluvreme eliminacije je bilo nezavisno od doze. Ukoliko je funkcija bubrega oštećena, poluvreme eliminacije je produženo, kao što je prikazano u tabeli 25.

Posebne populacije

Bubrežna insuficijencija

U studijama faze I izloženost (PIK) dabigatrana posle oralne primene dabigatraneteksilata je približno 2,7 puta veća kod odraslih dobrovoljaca sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (CrCL između 30 i 50 mL/min) nego kod onih bez bubrežne insuficijencije.

Kod malog broja odraslih dobrovoljaca sa teškom bubrežnom insuficijencijom (CrCL 10-30 mL/min), izloženost (PIK) dabigatrana bila je približno 6 puta veća, a poluvreme eliminacije približno 2 puta duže nego što je primećeno u populaciji bez bubrežne insuficijencije (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

Tabela 25: Poluvreme eliminacije ukupnog dabigatrana kod zdravih ispitanika i ispitanika sa oštećenom funkcijom bubrega.

Brzina glomerularne filtracije (CrCL, [mL/min])	Geometrijska srednja vrednost (gCV %; opseg) poluvreme eliminacije [h]
≥80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥50-<80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
≥30-<50	18,4 (18,5%; 13,3-23,0)
<30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

Osim toga, izloženost dabigatranu (najmanja i maksimalna) bila je procenjena u prospektivnoj, otvorenoj, randomizovanoj farmakokinetičkoj studiji kod pacijenata sa NVAF i teškim oštećenjem funkcije bubrega (definisanim kao klirens kreatinina [CrCL] 15-30 mL/min) koji su primali 75 mg dabigatraneteksilata dva puta dnevno. Ovaj režim doveo je do geometrijske srednje vrednosti najmanje koncentracije od 155 nanograma/mL (gCV od 76,9 %), izmerene neposredno pre primene sledeće doze, i do geometrijske srednje vrednosti maksimalne koncentracije od 202 nanograma /mL (gCV od 70,6%) izmerene dva sata nakon primene poslednje doze.

Klirens dabigatrana pri hemodijalizi bio je ispitivan kod 7 pacijenata sa terminalnim stadijumom oboljenja bubrega (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) koji nisu imali atrijalnu fibrilaciju. Dijaliza je sprovedena sa stopom protoka dijalizata od 700 mL/min, u trajanju od četiri sata, i sa stopom protoka krvi ili od 200 mL/min ili 350-390 mL/min. Ovo je imalo za posledicu uklanjanje 50% do 60% koncentracija dabigatrana. Količina supstance uklonjena dijalizom je bila proporcionalna stopi protoka krvi sve do stope protoka krvi od 300 mL/min. Antikoagulaciona aktivnost dabigatrana se smanjivala sa padom njegove koncentracije u plazmi, ali ovaj postupak nije uticao na farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos.

Medijana CrCL u studiji RE-LY bila je 68,4 mL/min. Skoro polovina (45,8%) RE-LY pacijenata 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, odnosno 1,81 puta veće koncentracije dabigatrana u plazmi pre i posle doze, kada su uporede sa pacijentima bez oštećenja funkcije bubrega (CrCL \geq 80 mL/min).

Medijana CrCL u studiji RE-COVER bila je 100,4 mL/min. 21,7% pacijenata je imalo blago oštećenje funkcije bubrega (CrCL > 50 - < 80 mL/min) a 4,5% pacijenata imalo je umereno oštećenje funkcije bubrega (CrCL između 30 i 50 mL/min). Pacijenti sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega imali su, u stanju ravnoteže, prosečno 1,8 puta odnosno 3,6 puta veće koncentracije dabigatrana u plazmi pre doziranja, u poređenju sa pacijentima sa CrCL > 80 mL/min. Slične vrednosti za CrCL pronađene su i u studiji RE-COVER II.

Medijane CrCL u studijama 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 studijama RE-MEDY i RE-SONATE.

Stariji pacijenti

Specifične farmakokinetičke studije faze I kod starijih ispitanika pokazale su povećanje PIK vrednosti od 40 do 60% i povećanje više od 25% za C_{max} u poređenju sa mlađim ispitanicima. Uticaj životnog doba na izloženost dabigatranu je bio potvrđen u studiji RE-LY, sa oko 31% većom najmanjom koncentracijom kod ispitanika \geq 75 godina, a za oko 22% manjom najmanjom koncentracijom kod ispitanika < 65 godina u poređenju sa ispitanicima između 65 i 75 godina starosti (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije uočena promena 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

Najmanje koncentracije dabigatrana su bile oko 20% manje kod odraslih pacijenata sa telesnom masom > 100 kg u poređenju sa pacijentima sa telesnom masom od 50 do 100 kg. Većina ispitanika (80,8%) je bila u kategoriji telesne mase \geq 50 kg i <100 kg, bez jasno vidljivih razlika (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Kliničko iskustvo sa odraslim pacijentima sa telesnom masom <50 kg je ograničeno.

Pol

Pacijenti ženskog pola sa atrijalnom fibrilacijom u proseku su imali 30% veće najmanje koncentracije i koncentracije posle doze. Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2).

Etničko poreklo

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

Pedijatrijska populacija

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

Farmakokinetičke interakcije

Studije interakcija *in vitro* nisu pokazale nikakvu inhibiciju ili indukciju glavnih izoenzima citohroma P450. To su potvrdile studije *in vivo* sa zdravim dobrovoljcima, kod kojih nije bilo nikakve interakcije između ove terapije i sledećih lekova: atorvastatina (CYP3A4), digoksina (interakcija sa transportnim P-glikoproteinom) i diklofenaka (CYP2C9).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Do dejstava uočenih u studijama toksičnosti ponovljenih doza došlo je zbog preteranog farmakodinamskog dejstva dabigatrana.

Uticao na plodnost ženki primećen je u obliku smanjenja 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 od izloženosti u plazmi kod pacijenata), smanjenje telesne mase fetusa i vijabilnosti, zajedno sa povećanjem fetalnih varijacija je uočeno kod pacova i kunića. U studijama pre-i postnatalne toksičnosti, povećanje mortaliteta fetusa je primećeno pri dozama koje su bile toksične za ženke (doza koja odgovara 4 puta većem nivou izloženosti u plazmi od onog kod pacijenata).

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

Vinska kiselina, pelete

Hipromeloza 6cP

Dimetikon 350

Talk

Hidroksiopropilceluloza (Klucel EXF)

Omotač kapsule
Karagenin (E407)
Kalijum-hlorid
Titan-dioksid (E171)
Indigotin – FD&C Plavo 2 (E132)
Hipromeloza 2910

Crno mastilo za štampu
Šelak (E904)
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)
Propilenglikol (E1520)
Amonijak, rastvor koncentrovani (E527)
Kalijum-hidroksid (E525)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

BEREVIN, kapsule, tvrde, 30 x (150 mg)

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Al/PE //Al blisteri sa integrisanim desikantom (sredstvo za sušenje) koji sadrže 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera i Uputstvo za lek.

BEREVIN, kapsule, tvrde, 60 x (150 mg)

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Al/PE //Al blisteri sa integrisanim desikantom (sredstvo za sušenje) koji sadrže 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera i Uputstvo za lek.

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

Kada se kapsule leka BEREVIN vade van blister pakovanja treba se pridržavati sledećih uputstava:

- U slučaju perforirane folije: jedan pojedinačni blister je potrebno otkinuti od blister kartice duž perforirane linije.
- Kapsula, tvrda treba da se istisne kroz blister foliju.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT

Vladimira Popovića 6
Beograd

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

BEREVIN, kapsule, tvrde, 30 x (150mg): 515-01-03835-21-001

BEREVIN, kapsule, tvrde, 60 x (150mg): 515-01-03837-21-001

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

BEREVIN, kapsule, tvrde, 30 x (150mg): 21.08.2023.

BEREVIN, kapsule, tvrde, 60 x (150mg): 21.08.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2023.