

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Pradaxa<sup>®</sup>; 75 mg; kapsule, tvrde**

INN: **Dabigatraneteksilat**

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tvrde, neprovidne, kapsule od hipromeloze, veličine No 2, sa neprovidnom kapom kapsule bele boje i neprovidnim telom kapsule bele boje, punjene žućkastim peletama; na telu je crnim mastilom odštampana oznaka „R75”, a na kapi oznaka proizvođača Boehringer Ingelheim.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Primarna prevencija venske tromboembolije kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka ili totalne zamene kolena.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

##### **Primarna prevencija venske tromboembolije u ortopedskoj hirurgiji**

Preporučena doza leka Pradaxa i trajanje terapije kod primarne prevencije venske tromboembolije u ortopedskoj hirurgiji prikazani su u tabeli 1.

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

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

\*Za pacijente s umerenim oštećenjem funkcije bubrega koji se istovremeno leče verapamilom videti Posebne populacije

Kod oba tipa operacije, ako nije postignuta hemostaza, početak terapije treba odložiti. Ako terapija ne počne na dan operacije, onda treba da se započne sa 2 kapsule jednom dnevno.

#### Procena bubrežne funkcije pre i tokom terapije lekom Pradaxa

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

- Bubrežnu funkciju treba procenjivati izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCL) pre započinjanja terapije lekom Pradaxa da 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 treba procenjivati i kada se sumnja na slabljenje funkcije bubrega tokom terapije (npr. hipovolemija, dehidratacija, istovremena primena određenih lekova)

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

#### Propuštena doza

Preporučuje se da se nastavi terapija sa preostalim dnevnim dozama leka Pradaxa u isto vreme sledećeg dana.

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

### Prekid primene leka Pradaxa

Terapiju lekom Pradaxa ne treba prekidati bez saveta sa lekarom. Pacijente treba posavetovati da se obrate nadležnom lekaru ako se pojave gastrointestinalni simptomi kao što je dispepsija (videti odeljak 4.8).

### Promena terapije

Prelaz sa terapije lekom Pradaxa na parenteralni antikoagulans:

Pre nego što se pređe sa leka Pradaxa na parenteralni antikoagulans, preporučuje se da se sačeka 24 sata po uzimanju poslednje doze (videti odeljak 4.5).

Prelaz sa terapije parenteralnim antikoagulansom na lek Pradaxa:

Prekinuti terapiju parenteralnim antikoagulansom i početi terapiju sa lekom Pradaxa 0-2 sata pre vremena kada bi trebalo dati sledeću dozu parenteralnog antikoagulansa, ili u trenutku obustave u slučaju kontinuirane terapije (npr. intravenski nefrakcionisani heparin (NFH) (videti odeljak 4.5).

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30-50 mL/min), preporučuje se sniženje doze (videti tabelu 1 gore i odeljke 4.4 i 5.1).

*Istovremena primena leka Pradaxa sa blagim do umerenim inhibitorima P-glikoproteina (P-gp), npr. amjodaronom, hinidinom ili verapamilom*

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

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

#### *Stariji pacijenti*

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

#### *Telesna masa*

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

#### *Pol*

Nije potrebno podešavanje doze (videti odeljak 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primene

Lek Pradaxa je namenjen za oralnu upotrebu.

Kapsule se mogu uzeti sa ili bez hrane. Lek Pradaxa treba da se proguta kao cela kapsula sa čašom vode kako bi se omogućilo da lakše dospe 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 koja je navedena u odeljku 6.1
- Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl <30 mL/min)
- Aktivno, klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za veće krvarenje. Ovo može da se odnosi na tekuće ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, prisustvo malignih neoplazmi u visokom riziku od krvarenja, povreda mozga ili kičmene moždine skorijeg datuma, nedavni hirurški zahvati na mozgu, kičmenoj moždini ili očima, skorija intrakranijalna hemoragija, prisustvo ezofagealnih variksa ili sumnja na njih, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istovremena terapija sa kojim drugim antikoagulantom npr. nefrakcionisani heparin, heparini niske molekulske težine (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuks itd.), oralni antikoagulansi (varfarin, rivaroksaban, apiksaban itd.) izuzev u specifičnim uslovima. To su prelaz sa jedne na drugu antikoagulacionu terapiju (videti odeljak 4.2), kada se NFH primenjuje u dozi koja je neophodna za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera, ili kada se NFH daje tokom kateterske ablacije atrijalne fibrilacije (videti odeljak 4.5)
- Oštećenje funkcije jetre ili bolest jetre koje može da ima uticaj na preživljavanje pacijenta
- Istovremena primena sa sledećim snažnim P-gp inhibitorima: sistemski primenjenim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom, i dronedaronom (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

Lek Pradaxa treba pažljivo 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 lekom Pradaxa. Neobjašnjen pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog pritiska treba da vodi ka traženju mesta krvarenja.

U situacijama po život opasnog ili nekontroliranog krvarenja, kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva dabigatrana, dostupan je specifičan antagonist (Praxbind, idarucizumab) (videti odeljak 4.9).

Upotreba inhibitora agregacije trombocita kao što su klopidogrel i acetilsalicilne kiseline (ASK) ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), kao i prisustvo ezofagitisa, gastritisa ili gastroezofagealnog refluksa povećava rizik od gastrointestinalnih (GIT) krvarenja.

### Faktori rizika

U Tabeli 2 prikazani su faktori koji mogu da povećaju rizik od krvarenja.

**Tabela 2: Faktori rizika koji mogu da povećaju rizik od krvarenja**

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

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

### Mere opreza i zbrinjavanje rizika od krvarenja

Za zbrinjavanje komplikacija krvarenja, videti takođe odeljak 4.9.

### Procena odnosa koristi i rizika

Prisustvo lezija, stanja, procedura i/ili farmakoloških terapija (kao što su NSAIL, inhibitori agregacije trombocita, SSRI i SNRI, (videti odeljak 4.5), koji značajno povećavaju rizik od većeg krvarenja iziskuju

pažljivo procenu odnosa koristi i rizika. Lek Pradaxa treba primeniti samo ako je korist veća od procenjenog rizika od krvarenja.

#### *Pažljivo kliničko praćenje*

Preporučuje se pažljivo praćenje zbog znakova krvarenja ili anemije tokom trajanja terapije, posebno u slučaju kombinacije faktora rizika (videti tabelu 2 gore). Poseban oprez je potreban kada se lek Pradaxa primjenjuje istovremeno s verapamilom, amjodaronom, hinidinom ili klaritromicinom (P-gp inhibitori), posebno u slučaju krvarenja, naročito kod pacijenta koji imaju blago do umereno oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.5).

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

#### *Prekid terapije lekom Pradaxa*

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

Ukoliko nastane teško krvarenje, terapiju treba prekinuti i potražiti izvor krvarenja, a može se razmotriti i primena specifičnog antagoniste, leka Praxbind (idarucizumab) (videti odeljak 4.9 Zbrinjavanje komplikacija krvarenja).

#### *Smanjenje doze*

Preporučuje se sniženje doze kako je navedeno u odeljku 4.2.

#### *Primena inhibitora protonске pumpe*

Da bi se sprečilo gastrointestinalno krvarenje, može se razmotriti primena inhibitora protonске pumpe (PPI).

#### *Laboratorijski parametri koagulacije*

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

Razblaženo trombinsko vreme (dTT), ekarinsko vreme koagulacije (ECT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (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 (INR) je nepouzdan kod pacijenata koji primaju lek Pradaxa i prijavljivana su lažno-pozitivna povećanja INR vrednosti. Zbog toga INR ne treba raditi.

Tabela 3 prikazuje granične vrednosti testova koagulacije pri kraju intervala doziranja koje mogu da budu povezane sa povećanim rizikom od krvarenja (videti odeljak 5.1)

**Tabela 3: Granične vrednosti testova koagulacije koje mogu da budu povezane sa povećanim rizikom od krvarenja.**

Test (na kraju intervala doziranja)	
dTT [nanograma/mL]	> 67

ECT [x-puta povećane vrednosti iznad normale]	Nema podataka
aPTT [x-puta povećane vrednosti iznad normale]	> 1,3
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 normalnih vrednosti (GGN) prema lokalnom referentnom rasponu.

### Hirurške ili druge intervencije

Pacijenti koji primaju lek Pradaxa i podvrgavaju se hirurškim ili drugim invazivnim procedurama su u povećanom riziku od krvarenja. Prema tome, hirurške intervencije mogu da iziskuju privremenu obustavu leka Pradaxa.

Kada se terapija privremeno obustavi zbog intervencije, potreban je oprez i praćenje antikoagulanasa. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega klirens dabigatran može da potraje duže (videti odeljak 5.2). Ovo treba uzeti u obzir pre svake procedure. U takvim slučajevima test koagulacije (videti odeljke 4.4 i 5.1) može da pomogne da se utvrdi da li je hemostaza i dalje smanjena.

### Hitni hirurški zahvati ili hitne procedure

Primenu leka Pradaxa potrebno je privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva, dostupan je specifičan antagonist za lek Pradaxa (Praxbind, idarucizumab). Poništenje terapije dabigatranom izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti. Terapija lekom Pradaxa može se ponovo započeti 24 sata nakon primene leka Praxbind (idarucizumab), ako je pacijent klinički stabilan i ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.

### Subakutni hirurški zahvati/intervencije

Primenu leka Pradaxa potrebno je privremeno prekinuti. Hirurški zahvat / intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnost, odložiti za najmanje 12 sati nakon poslednje doze. Ako se hirurški zahvat ne može odložiti, rizik od krvarenja se može povećati. Potrebno je proceniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

### Elektivni hirurški zahvati

Ukoliko postoji mogućnost, primenu leka Pradaxa je potrebno prekinuti najmanje 24 časa pre invazivnih ili hirurških postupaka. Kod pacijenata s povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog hirurškog zahvata u kome može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite prekid primene leka Pradaxa 2 - 4 dana pre hirurškog zahvata.

U Tabeli 4 dat je sažet prikaz pravila za obustavu terapije pre hirurških ili invazivnih procedura.

### **Tabela 4: Pravila za obustavu terapije pre invazivnih ili hirurških procedura .**

Bubrežna funkcija (CrCL mL/min)	Procenjeno poluvreme eliminacije (sati)	Primenu leka Pradaxa treba prekinuti pre elektivne hirurgije	
		Visok rizik od krvarenja ili velike hirurgije	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)

### Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

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

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može da bude povećan u slučajevima traumatske ili ponavljane punkcije i produžene upotrebe epiduralnih katetera. Posle uklanjanja katetera potrebno je da prođe interval od najmanje 2 časa pre davanja prve doze leka Pradaxa. Ovi pacijenti iziskuju čestu opservaciju da se prepoznaju neurološki znaci i simptomi spinalnog ili epiduralnog hematoma.

### Postoperativna faza

Terapija lekom Pradaxa treba da se započne posle invazivne procedure ili hirurške intervencije što ranije, pod uslovom da to omogućava klinička slika i da je postignuta kompletna hemostaza.

Pacijente u riziku od krvarenja ili pacijente u riziku od prekomernog izlaganja, pre svega pacijente sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30-50 mL/min), treba lečiti oprezno (videti odeljke 4.4 i 5.1).

### Pacijenti u visokom riziku od hirurškog mortaliteta i sa intrinzičnim faktorima rizika za tromboembolijske događaje

Podaci o efikasnosti i bezbednosti leka Pradaxa za ovu grupu pacijenata su sasvim ograničeni, pa se stoga kod njih savetuje oprezna terapija.

### Operacija preloma kuka

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

### Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa povišenim koncentracijama enzima jetre >2 gornje granice normalne vrednosti (GGN) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja koja su proučavala prevenciju VTE nakon elektivne operacije kuka ili kolena. Ne postoji iskustvo u lečenju ove subpopulacije pacijenata, te se stoga upotreba leka Pradaxa u ovoj populaciji ne preporučuje. Lek Pradaxa je kontraindikovano kod oštećenja funkcije jetre ili bolesti jetre koje može imati uticaj na preživljavanje (videti odeljak 4.3).

### Interakcije s induktorima P-glikoproteina

Istovremena primena leka Pradaxa sa induktorima P-glikoproteina može da izazove pad koncentracije dabigatrana i treba je izbegavati (videti odeljke 4.5 i 5.2).



## Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

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

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### Interakcije na nivou transportnih mehanizama

Dabigatraneteksilat je supstrat za efluks transportnog P-gp. Istovremena primena sa P-gp inhibitorima (videti tabelu 5) se očekuje da će dovesti do povećanih plazma koncentracija dabigatrana.

Ukoliko nije drugačije opisano, pažljivo kliničko praćenje (u smislu traženja znakova krvarenja ili anemije) se zahteva kada se dabigatran primenjuje istovremeno sa snažnim P-gp inhibitorima. Kod kombinacije s nekim P-gp inhibitorima može biti potrebno sniženje doze. (videti odeljke 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

**Tabela 5: Interakcije na nivou transportnih mehanizama**

<u>P-gp inhibitori</u>	
<i>Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol je povećao ukupne $PIK_{0-\infty}$ , i $C_{max}$ vrednosti dabigatrana 2,38 puta odnosno 2,35 puta nakon pojedinačne doze od 400 mg uzete oralno, i 2,53 puta odnosno 2,49 puta nakon višestrukih doza od 400 mg ketokonazola uzetih oralno jednom dnevno.
Dronedaron	Kada su se dabigatraneteksilat i dronedaron primenjivali istovremeno, ukupne $PIK_{0-\infty}$ , i $C_{max}$ vrednosti dabigatrana su se povećavale oko 2,4 puta, odnosno 2,3 puta nakon višestrukih doza od 400 mg dronedarona dva puta dnevno, i za oko 2,1 put, odnosno 1,9 puta nakon pojedinačne doze od 400 mg dronedarona.
Itrakonazol, ciklosporin	Na osnovu rezultata u <i>in vitro</i> uslovima može se očekivati sličan efekat kao i sa ketokonazolom.
<i>Istovremena primena se ne preporučuje</i>	
Takrolimus	U <i>in vitro</i> uslovima je pokazano da takrolimus ima sličan inhibitori efekat na P-gp kao itrakonazol i ciklosporin. Dabigatran eteksilat nije bio klinički ispitivan 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 jakim P-gp inhibitorima.
<i>Potreban oprez u slučaju istovremene primene (videti odeljke 4.2 i 4.4)</i>	

Verapamil	<p>Kada se dabigatraneteksilat (150 mg) davao istovremeno sa oralno primenjenim verapamilom, <math>C_{max}</math> i PIK dabigatrana su bili povišeni, 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 otpuštanjem supstance 1 sat pre uzimanja dabigatraneteksilata (povećanje <math>C_{max}</math> od oko 2,8 puta i PIK od oko 2,5 puta). Efekat je bio progresivno smanjivan sa primenom verapamil formulacije sa produženim oslobađanjem supstance (povećanje <math>C_{max}</math> od oko 1,9 puta i PIK od oko 1,7 puta), ili primenom više doza verapamila (povećanje <math>C_{max}</math> od oko 1,6 puta i PIK od oko 1,5 puta).</p> <p>Nije primećena značajna interakcija kada je verapamil dat 2 sata posle dabigatraneteksilata (povećanje <math>C_{max}</math> od oko 1,1 put i PIK od oko 1,2 puta). Ovo je objašnjeno kompletnom resorpcijom dabigatrana nakon 2 sata.</p>
Amjodaron	<p>Kada se lek Pradaxa primenjivao zajedno sa pojedinačnom oralnom dozom amjodarona od 600 mg, veličina i stepen resorpcije amjodarona i njegovog aktivnog metabolita DEA se suštinski nisu menjali. PIK i <math>C_{max}</math> 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).</p>
Hinidin	<p>Hinidin je dat u dozi od 200 mg svaki drugi sat sve do doze od 1000 mg. Dabigatraneteksilat je davan dva puta dnevno tokom tri uzastopna dana, a trećeg dana je dat sa ili bez hinidina. Dabigatran <math>PIK_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> su bili povećani u proseku za 1,53 puta, odnosno 1,56 puta tokom istovremene primene sa hinidinom (videti odeljke 4.2 i 4.4).</p>
Klaritromicin	<p>Kada se klaritromicin (500 mg dva puta dnevno) primenjivao istovremeno sa dabigatraneteksilatom kod zdravih dobrovoljaca, primećeno je povećanje PIK od otprilike 1,19 puta i <math>C_{max}</math> od oko 1,15 puta.</p>
Tikagrelor	<p>Kada se pojedinačna doza dabigatraneteksilata od 75 mg primenjivala istovremeno sa udarnom dozom od 180 mg tikagrelora, PIK i <math>C_{max}</math> dabigatrana povećavali su se za 1,73, odnosno 1,95 puta. Nakon ponovljenih doza tikagrelora 90 mg dva puta dnevno, povećano izlaganje dabigatranu je iznosilo 1,56 puta za <math>C_{max}</math> i 1,46 puta za PIK.</p> <p>Istovremena primena udarne doze od 180 mg tikagrelora i 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju dinamičke ravnoteže) povećavala je <math>PIK_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dabigatrana za 1,49 puta i 1,65 puta, u poređenju sa monoterapijom dabigatraneteksilata. Kada se inicijalna doza od 180 mg tikagrelora primenjivala 2 sata posle 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju dinamičke ravnoteže), povećanje <math>PIK_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dabigatrana bilo je smanjeno 1,27 puta i 1,23 puta u poređenju s monoterapijom dabigatraneteksilata. Ovakav raspored doziranja udarne dozom se preporučuje za početak primene tikagrelora.</p> <p>Istovremena primena 90 mg tikagrelora dva puta na dan (doza održavanja) sa 110 mg dabigatraneteksilata povećavala je prilagođeni <math>PIK_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dabigatrana za</p>

	1,26 puta, odnosno 1,29 puta u poređenju sa monoterapijom dabigatraneteksilata.
Posakonazol	Posakonazol takođe donekle inhibira P-gp, ali nije bio klinički ispitivan. Treba biti oprezan kada se lek Pradaxa primenjuje istovremeno sa posakonazolom.
<i>Induktori P-gp</i>	
<i>Istovremenu primenu je potrebno izbegavati.</i>	
npr. rifampicin, kantarion ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepin ili fenitoin	Očekuje se da istovremena primena dovede do pada koncentracije dabigatrana.  Prethodna primena probnog induktora rifampicina pri dozi od 600 mg jednom dnevno tokom 7 dana je smanjila ukupnu vršnu koncentraciju dabigatrana i ukupnu izloženost leku za 65,5 % odnosno 67%. Induktorski efekat je bio smanjen što je dovelo do izloženosti dabigatranu koja je bila blizu referentne vrednosti sedmog dana nakon prestanka terapije rifampicinom. Nije bilo primećeno dalje povećanje bioraspoloživosti nakon dodatnih sedam dana.
<i>Inhibitori proteaze kao što je ritonavir</i>	
<i>Istovremena primena se ne preporučuje</i>	
npr. ritonavir i njegove kombinacije s 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 lekom Pradaxa.
<i>Supstrati za P-gp</i>	
Digoksin	U studiji u koju su bila uključena 24 zdrava ispitanika, pri primeni leka Pradaxa zajedno sa digoksinom, nije bilo promena u izloženosti digoksinu i nije bilo relevantnih kliničkih promena u izloženosti dabigatranu.

#### Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita

Nema iskustva, ili su veoma ograničena, u pogledu istovremene primene leka Pradaxa i sledećih lekova koji mogu povećati rizik od krvarenja: antikoagulansi kao što su nefrakcionisani heparini (NFH), niskomolekularni heparini (NMH), heparinski derivati (fondaparinuks, desirudin), trombolitički lekovi i antagonisti vitamina K, rivaroksaban ili drugi oralni antikoagulansi (videti odeljak 4.3) i inhibitori agregacije trombocita kao što su antagonisti GPIIb/IIIa receptora, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (videti odeljak 4.4).

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

**Tabela 6: Interakcije s antikoagulansima i inhibitorima agregacije trombocita**

NSAIL	Pokazano je da NSAIL, kada se daju za kratkotrajnu perioperativnu analgeziju, nisu povezani sa povećanim rizikom od krvarenja kada se daju uz dabigatraneteksilat. Sa hroničnom upotrebom 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 dala veće produženje vremena kapilarnog krvarenja u odnosu na monoterapiju klopidogrelom. Uz to, dabigatran $PIK_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ i mere koagulacije za dejstvo dabigatrana ili inhibicija agregacije trombocita kao mera dejstva klopidogrela ostaju u suštini neizmenjeni u poređenju sa kombinovanom terapijom i odgovarajućim monoterapijama. Sa udarnim dozama od 300 mg ili 600 mg klopidogrela, dabigatran $PIK_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ povećani su za oko 30-40 % (videti odeljak 4.4).
ASK	Istovremeno davanje ASK i 150 mg dabigatraneteksilata dva puta na dan može da poveća rizik od bilo kakvog krvarenja za 12 % do 18 % sa 81 mg ASK, odnosno za 24 % sa 325 mg ASK (videti odeljak 4.4).
NMH	Istovremena upotreba NMH, kao što su enoksaparin i dabigatraneteksilat nije posebno ispitivana. Posle prebacivanja sa trodnevne terapije u kojoj se daje jednom dnevno 40 mg enoksaparin s.c., 24 sata posle poslednje doze enoksaparina izlaganje dabigatranu je bilo neznatno niže nego po davanju samo dabigatraneteksilata (jedna doza od 220 mg). Veći rizik od anti-FXa/FIIa aktivnosti zabeležen je po davanju dabigatraneteksilata sa pred-terapijom enoksaparinom u poređenju sa rizikom posle davanja samog dabigatraneteksilata. Ovo se smatra posledicom prenošenja dejstva ( <i>carry-over effect</i> ) enoksaparina i nije klinički relevantno. Rezultati drugih testova antikoagulantnog dejstva dabigatrana nisu se značajnije menjali pod uticajem prethodne terapije enoksaparinom.

Druge interakcije**Tabela 7: Druge interakcije**

<u>Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI i SNRI su povećavali rizik od krvarenja u u svim grupama pacijenata u kliničkom ispitivanju faze III u kome su se upoređivali dabigatran i varfarin za prevenciju moždanog udara kod pacijenata s atrijalnom fibrilacijom (RE-LY).
<u>Supstance koje utiču na pH želuca</u>	
Pantoprazol	Kada se lek Pradaxa primenjivao zajedno sa pantoprazolom, zapaženo je smanjenje $PIK$ dabigatrana od oko 30%. Pantoprazol i drugi inhibitori protonske pumpe (PPI) su primenjivani zajedno sa lekom Pradaxa u kliničkim ispitivanjima i nije primećen uticaj na krvarenje ili smanjenje efikasnosti leka Pradaxa.
Ranitidin	Primena ranitidina zajedno sa lekom Pradaxa nije imala klinički relevantan efekat na stepen resorpcije dabigatrana.

## Interakcije povezane sa dabigatraneteksilatom i metaboličkim profilom dabigatrana

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

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene u reproduktivnom periodu

Žene u plodnom dobu treba da izbegavaju da ostanu u drugom stanju u toku terapije sa lekom Pradaxa.

#### Trudnoća

Ne raspolaze se adekvatnim podacima o upotrebi leka Pradaxa kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za trudnice je nepoznat.

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

#### Dojenje

Ne raspolaze se kliničkim podacima o efektima dabigatrana na odojčad tokom perioda dojenja. Dojenje treba prekinuti u toku terapije lekom Pradaxa.

#### Fertilitet

Nema raspoloživih podataka na ljudima.

U ispitivanjima na životinjama, uticaj na fertilitet ženki je uočen u obliku smanjenja implantacije embriona i u povećanju gubitka embriona u preimplantaciji pri dozi od 70 mg/kg (5 puta veći nivo izloženosti nego u plazmi pacijenata). Nisu primećeni drugi efekti na fertilitet ženki. Nije bilo uticaja na fertilitet mužjaka. Pri dozama koje su bile toksične majkama (5-10 puta veća plazma izloženost nego kod pacijenata), smanjenje u fetalnoj telesnoj masi i embriofetalnoj vijabilnosti, zajedno sa povećanjem u fetalnim varijacijama su uočeni kod pacova i zečeva. U pre-i postnatalnoj studiji, povećanje u fetalnom mortalitetu je primećeno pri dozama koje su bile toksične kod ženki (doza koja odgovara plazma izloženosti na nivou 4 puta većem od onog uočenog kod pacijenata).

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Pradaxa nema uticaj, ili je on zanemarljiv, na sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

U aktivno kontrolisanim studijama za prevenciju VTE, 6 684 pacijenata su tretirani dnevno sa 150 mg ili 220 mg leka Pradaxa.

Najčešće prijavljivani neželjeni događaji su krvarenja koja su se desila kod ukupno 14% pacijenata; frekvencija velikih krvarenja (uključujući krvarenje iz rane) je manje od 2%.

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

#### Tabelaran prikaz neželjenih reakcija

Tabela 8 prikazuje neželjene reakcije klasifikovane prema SOC klasifikaciji neželjenih dejstava po organskim sistemima ("SOC" System Organ Classes) koristeći sledeću konvenciju: veoma česta ( $\geq 1/10$ ); česta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); povremena ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); veoma retka ( $< 1/10000$ ); nije poznato (ne može da bude procenjeno na osnovu raspoloživih podataka).

**Tabela 8: Neželjene reakcije**

SOC / Preporučeni termin	Učestalost
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	
Smanjenje koncentracije hemoglobina	Često
Anemija	Povremeno
Smanjenje hematokrita	Povremeno
Trombocitopenija	Retko
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
Preosetljivost na lek	Povremeno
Anafilaktička reakcija	Retko
Angioedem	Retko
Urtikarija	Retko
Ospa	Retko
Pruritus	Retko
Bronhospazam	Nije poznato
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Intrakranijalna hemoragija	Retko
<i>Vaskularni poremećaji</i>	
Hematom	Povremeno
Krvarenje iz rane	Povremeno
Hemoragija	Retko
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
Epistaksa	Povremeno
Hemoptizije	Retko
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Gastrointestinalna hemoragija	Povremeno
Rektalna hemoragija	Povremeno
Hemoroidalna hemoragija	Povremeno
Dijareja	Povremeno
Nauzeja	Povremeno

Povraćanje	Povremeno
Gastrointestinalni ulkus, uključujući ezofagealni ulkus	Retko
Gastroezofagitis	Retko
Gastroezofagealna refluksna bolest	Retko
Abdominalni bol	Retko
Dispepsija	Retko
Disfagija	Retko
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
Poremećena funkcija jetre/izmenjeni testovi funkcije jetre	Često
Povećanje nivoa alanin-aminotransferaze	Povremeno
Povećanje nivoa aspartat-aminotransferaze	Povremeno
Povećanje koncentracija enzima jetre	Povremeno
Hiperbilirubinemija	Povremeno
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Krvarenje iz kože	Povremeno
<i>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva</i>	
Hemartroza	Povremeno
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	
Urogenitalna hemoragija, uključujući hematuriju	Povremeno
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
Hemoragija na mestu injekcije	Retko
Hemoragija na mestu katetera	Retko
Krvavi iscedak	Retko
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	
Traumatska hemoragija	Povremeno
Postproceduralni hematom	Povremeno
Postproceduralna hemoragija	Povremeno
Postproceduralni iscedak	Povremeno
Sekrecija iz rane	Povremeno
Krvarenje na mestu incizije	Retko
Postoperativna anemija	Retko
<i>Hirurške i medicinske procedure</i>	
Drenaža rane	Retko
Postproceduralna drenaža	Retko

### Opis odabranih neželjenih reakcija

#### Reakcije krvarenja

Zbog farmakološkog načina dejstva, primena leka Pradaxa može biti povezana s povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa. Znaci, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) razlikovaće se zavisno od mesta i stepena ili opsežnosti krvarenja i/ili anemije. U kliničkim ispitivanjima češća su bila krvarenja iz sluznica (npr, gastrointestinalno, urogenitalno) tokom dugotrajne terapije lekom Pradaxa u poređenju s 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 u određenim grupama pacijenata, npr. pacijenata s 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, omaglica, glavobolja ili neobjašnjeno oticanje, dispneja i neobjašnjeni šok.

U terapiji sa lekom Pradaxa zabeležene su poznate komplikacije krvarenja poput kompartment sindroma i akutne bubrežne insuficijencije zbog hipoperfuzije. 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, dostupan je poseban antagonist koji poništava dejstvo, idarucizumab (videti odeljak 4.9).

Tabela 9 prikazuje broj (%) pacijenata koji su imali krvarenja tokom terapije u prevenciji VTE u 2 pivotalne studije, prema dozi leka.

**Tabela 9: Broj (%) pacijenata koji su imali krvarenje kao neželjenu reakciju**

	Pradaxa 150 mg N (%)	Pradaxa 220 mg N (%)	Enoksaparin N (%)
Broj lečenih pacijenata	1 866 (100)	1 825 (100)	1 848 (100)
Veliko krvarenje	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Bilo koje krvarenje	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

#### **4.9. Predoziranje**

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

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



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

#### Zbrinjavanje komplikacija krvarenja

U slučaju hemoragijskih komplikacija, terapija lekom Pradaxa mora da se prekine, a izvor krvarenja mora da se ispita. Zavisno od kliničke situacije, treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije tj. hiruršku hemostazu ili nadoknadu volumena krvi, prema uputstvu propisivača.

U situacijama kada je potrebno brzo poništavanje antikoagulantnog dejstva leka Pradaxa, dostupan je specifičan antagonist (Praxbind, idarucizumab) koji antagonizuje farmakodinamski efekat leka Pradaxa (videti odeljak 4.4).

Mogu se uzeti u obzir koncentracije faktora koagulacije (aktivirani ili neaktivirani) ili rekombinantni Faktor VIIa. Postoje određeni eksperimentalni dokazi koji podržavaju ulogu ovih agenasa u neutralizovanju (reverziji) antikoagulantnog dejstva dabigatrana, ali podaci o njihovoj korisnosti u kliničkim uslovima i mogućem riziku od povratne („rebound“) tromboembolije su veoma oskudni. Testovi koagulacije mogu da postanu nepouzdana po davanju predloženih koncentrata faktora koagulacije. Treba biti oprezan kada se tumače rezultati ovih testova. Treba razmisliti o mogućnosti davanja koncentrata trombocita u slučajevima u kojima postoji trombocitopenija ili ako su korišćeni antitrombocitni agensi dugog dejstva. Svu simptomatsku terapiju treba dati po odluci ordinirajućeg lekara.

Zavisno od lokalnih uslova i da li je na raspolaganju, u slučaju većeg krvarenja, treba konsultovati stručnjaka za koagulaciju.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** oralni direktni inhibitor trombina

**ATC kod:** B01AE07

#### Mehanizam dejstva

Dabigatraneteksilat je prolek u vidu malog molekula koji ne ispoljava nikakvu farmakološku aktivnost. Nakon oralnog unošenja, dabigatraneteksilat se brzo apsorbuje i pretvara u dabigatran putem hidrolize katalizirane esterazama u plazmi i jetri. Dabigatran je moćan, kompetitivan, reverzibilan direktan inhibitor trombina i glavni je aktivni princip u plazmi.

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

#### Farmakodinamski efekti

Studije na životinjama *in vivo* i *ex vivo* pokazale su antitrombotičnu efikasnost i antikoagulantno dejstvo dabigatrana nakon intravenske primene i dabigatraneteksilata nakon oralnog unosa na raznim životinjskim modelima tromboze.

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

Test kalibrisanog kvantitativnog razblaženog Trombinskog Vremena (dTT) obezbeđuje procenu koncentracije dabigatrana u plazmi koja može da se uporedi sa očekivanom koncentracijom dabigatrana u plazmi. Kada je rezultat koncentracija dabigatrana u plazmi dobijen kalibrisanim dTT testom jednak ili ispod granice kvantifikacije, potrebno je razmotriti uvođenje dodatnog testa koagulacije kao što je TT, ECT ili aPTT.

ECT test može neposredno da ukaže na aktivnost direktnih inhibitora trombina.

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

U principu, može se pretpostaviti da ova merenja antikoagulacione aktivnosti odražavaju vrednosti dabigatrana i da mogu da pomognu pri proceni rizika od krvarenja, npr. u slučaju da prelaze 90. percentil početnih vrednosti dabigatrana ili početnih vrednosti aPTT testa (za aPTT prag videti tabelu 3 u odeljku 4.4), smatra se da je rizik za nastanak krvarenja povećan.

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

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

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

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

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

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### *Etničko poreklo*

Nisu uočene klinički relevantne razlike među pripadnicima bele rase, Afro-Amerikanacima, Hispanjolicima, Japancima ili Kinezima.

### Kliničke studije u profilaksi venske tromboembolije (VTE) posle velikih operacija zamene zglobova

U 2 velike randomizovane, dvostruko slepe, studije sa paralelnim grupama za potvrđivanje adekvatnosti doza, pacijenti koji su predviđeni za veliku elektivnu ortopedsku operaciju (jedna studija za operaciju zamene kolena a druga za operaciju zamene kuka) primili su lek Pradaxa od 75 mg ili 110 mg u roku od 1-4 sata nakon operacije, a zatim 150 mg ili 220 mg jednom dnevno, pošto je procenjeno da je hemostaza normalna, ili enoksaparin od 40 mg na dan pre operacije, a posle toga svakog dana.

U studiji RE-MODEL (zamena kolena), terapija je trajala 6-10 dana, a u studiji RE-NOVATE (zamena kuka) 28-35 dana. Tretirano je ukupno 2 076 pacijenata (koleno) i 3 494 pacijenta (kuk).

Primarni parametar efikasnosti za obe studije su činili kombinacija ukupnog VTE (uključujući plućnu emboliju - PE, proksimalnu i distalnu duboku vensku trombozu (DVT), bilo simptomatsku ili asimptomatsku detektovanu rutinskom venografijom) i smrtnost zbog svih uzroka. Kombinacija velike VTE (uključujući PE i proksimalnu DVT bilo simptomatsku ili asimptomatsku detektovanu rutinskom venografijom) i mortaliteta povezanog sa VTE činila je sekundarni parametar efikasnosti i smatrano je da ima veću kliničku relevantnost.

Rezultati obe studije su pokazali da je antitrombotski efekat leka Pradaxa 220 mg i 150 mg bio statistički neinferioran u odnosu na efekat enoksaparina na ukupnu VTE i ukupni mortalitet. Procena incidence velike VTE i mortaliteta povezanog sa VTE za dozu od 150 mg je bila nešto lošija od efekta enoksaparina (tabela 10). Bolji rezultati su bili kod primene doze od 220 mg gde je konačni rezultat za velike VTE bio nešto bolji nego kod primene enoksaparina (tabela 10).

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

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

U ispitivanoj populaciji pacijenata u studijama RE-MODEL i RE-NOVATE (5 539 pacijenata tretirano), 51% je bolovalo od hipertenzije, 9% od dijabetesa, 9% od koronarne arterijske bolesti i 20% je u istoriji bolesti imalo vensku insuficijenciju. Nijedna od ovih bolesti nije pokazala uticaj na efekte dabigatrana na prevenciju VTE ili stepen krvarenja.

Podaci o velikoj VTE i mortalitetu povezanom sa VTE kao parametrima efikasnosti su bili homogeni u odnosu na primarni parametar efikasnosti studije kao što je prikazano u tabeli 10.

Podaci o ukupnoj VTE i ukupnom mortalitetu kao parametru efikasnosti su prikazani u tabeli 11.

Podaci o velikim krvarenjima kao parametru efikasnosti su prikazani u tabeli 12 dole.

**Tabela 10: Analiza velike VTE i VTE-povezanog mortaliteta tokom terapijskog perioda u RE-MODEL i RE-NOVATE ortopedskim hirurškim studijama.**

Studija	Pradaxa 220mg	Pradaxa 150mg	Enoksaparin 40mg
RE-NOVATE (kuk)			
N	909	888	917
Incidence %	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Odnos rizika u odnosu na enoksaparin	0,78	1,09	

95% CI	0,48; 1,27	0,7; 1,70	
RE-MODEL (koleno)			
N	506	527	511
Incidence %	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Odnos rizika u odnosu na enoksaparin	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

**Tabela 11: Analiza ukupne VTE i smrtnosti usled svih uzroka tokom terapijskog perioda u RE-NOVATE i RE-MODEL ortopedskim hirurškim studijama**

Studija	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kuk)			
N	880	874	897
Incidence (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Odnos rizika u odnosu na enoksaparin	0,9	1,28	
95% CI	(0,63;1,29)	(0,93;1,78)	
RE-MODEL (koleno)			
N	503	526	512
Incidence (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Odnos rizika u odnosu na enoksaparin	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

**Tabela 12: Veći događaji krvarenja po terapijskom tretmanu u individualnim studijama RE-MODEL i RE-NOVATE**

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

*Kliničke studije u prevenciji tromboembolije kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima*

Klinička studija faze II ispitala je dabigatraneteksilat i varfarin kod ukupno 252 pacijenata s nedavno ugrađenim mehaničkim srčanim zaliscima (tj. tokom trenutne hospitalizacije) i kod pacijenata kojima su mehanički srčani zalisci ugrađeni pre više od tri meseca. Više tromboembolijskih događaja (uglavnom

moždanih udara i simptomatske/asimptomatske tromboze veštačkog zaliska) i više događaja krvarenja uočeno je s dabigatraneteksilatom nego sa varfarinom. Kod pacijenata u ranoj postoperativnoj fazi, veliko krvarenje se uglavnom manifestovalo kao hemoragijski perikardijalni izlivi, naročito kod pacijenata koji su započeli terapiju dabigatraneteksilatom rano (npr. trećeg dana) nakon ugrađivanja srčanog zaliska (videti odeljak 4.3).

#### Pedijatrijska populacija:

Evropska agencija za lekove je odustala od obaveze da joj se podnesu rezultati studija sa lekom Pradaxa u svim podgrupama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja kao što je navedeno u odobrenoj indikaciji (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatriji).

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

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

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

#### Resorpcija

Studija za procenu postoperativne resorpcije dabigatraneteksilata, 1-3 sata nakon operacije, pokazala je relativno sporu resorpciju u poređenju s onom kod zdravih dobrovoljaca, pokazujući blagu krivu odnosa koncentracije leka u plazmi i vremena bez visokih vršnih koncentracija. Pikovi koncentracije u plazmi dostižu se 6 sati posle primene u postoperativnom periodu kao posledica faktora kao što su anestezija, GI pareza i uticaj operacije i ne zavisi od formulacije medicinskog proizvoda. U jednoj od studija je primećeno da je spora i odložena resorpcija leka obično prisutna samo na dan operacije. Tokom sledećih dana resorpcija dabigatrana je brza i sa pikom koncentracija u plazmi koje se postižu 2 sata nakon primene leka.

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

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

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

#### Distribucija

Zapažena je niska (34-35 %) koncentracija nezavisnog vezivanja dabigatrana za humane plazma proteine. Volumen distribucije dabigatrana od 60-70 L je bio veći od totalnog volumena telesne tečnosti što ukazuje na umerenu tkivnu distribuciju dabigatrana.

#### Metabolizam

Metabolizam i izlučivanje dabigatrana ispitani su na zdravim muškim ispitanicima kojima je intravenski ubrizgana jednokratna doza radioaktivno obeleženog dabigatrana. Posle intravenske primene, radioaktivnost koja potiče od dabigatrana eliminisana je primarno putem urina (85%). Procenjeno je da je 6% od primenjene doze izlučeno putem fecesa. Ukupno je izlučeno 88-94% unete radioaktivne doze, 168 h nakon unošenja.

Dabigatran se konjuguje formirajući farmakološki aktivne acilglukuronide. Postoje četiri pozicijska izomera, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglukuronid, pri čemu je udeo svakog od njih manji od 10% od ukupnog dabigatrana u plazmi.

Tragovi drugih metabolita mogli su se primetiti samo uz pomoć visoko osetljivih analitičkih metoda. Dabigatran se izlučuje uglavnom u neizmenjenoj formi u urinu, brzinom od oko 100 mL/min koja odgovara brzini glomerularne filtracije.

### Izlučivanje

Plazma koncentracije dabigatrana su pokazale bieksponecijalni pad sa srednjim terminalnim poluvremenom od 11 h kod zdravih starijih dobrovoljaca. Nakon ponovljenih doza terminalno poluvreme eliminacije je iznosilo 12-14 sati. Poluvreme eliminacije je bilo dozno nezavisno. Ukoliko je bubrežna funkcija oštećena poluvreme eliminacije je produženo, kao što je prikazano u tabeli 13.

### Posebne populacije

#### Bubrežna insuficijencija

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

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

**Tabela 13: Poluvreme eliminacije dabigatrana kod zdravih ispitanika i pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega**

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

Osim toga, izloženost dabigatranu (najniža i vršna) bila je procenjena u prospektivnom, otvorenom, randomizovanom farmakokinetičkom ispitivanju kod pacijenata s nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (definisanim kao klirens kreatinina [CrCl] 15-30 ml/min) koji su primali dabigatraneteksilat u dozi od 75 mg dvaput dnevno.

Ovaj režim doveo je do geometrijske srednje vrednosti najniže koncentracije od 155 nanograma/mL (gCV od 76,9 %), izmerene neposredno pre primene sledeće doze i geometrijske srednje vrednosti vršne koncentracije od 202 nanograma /ml (gCV od 70,6) izmerene dva sata nakon primene poslednje doze.

Klirens dabigatrana uz pomoć hemodijalize bio je ispitivan kod 7 pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne insuficijencije koji nisu imali atrijalnu fibrilaciju. Dijaliza je sprovedena sa stopom protoka od 700 mL/min, tokom 4 sata, i sa stopom protoka krvi od 200 mL/min ili 350-390 mL/min. Ovo je imalo za posledicu eliminaciju 50%, odnosno 60% koncentracije dabigatrana. Količina supstance uklonjena dijalizom je bila proporcionalna stopi protoka krvi do stope protoka krvi od 300 mL/min.

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

#### Stariji pacijenti

Specifične farmakokinetičke studije faze I u koje su bili uključeni stariji ispitanici pokazale su povećanje površine ispod krive (PIK) od 40-60% i više od 25% u  $C_{max}$  u poređenju sa mladim ispitanicima.

Uticaj životnog doba na koncentracije dabigatrana potvrđene su RE-LY studijom, pri čemu su koncentracije bile oko 31% više kod pacijenata  $\geq 75$  godina, a za oko 22% niže kod pacijenata  $< 65$  godina u poređenju sa pacijentima između 65 i 75 godina starosti (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### Oštećenje funkcije jetre

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

#### Telesna masa

Najmanje koncentracije dabigatrana su bile 20% niže kod pacijenata sa telesnom masom  $> 100$  kg u poređenju sa pacijentima sa telesnom masom od 50-100 kg. Većina ispitanika (80,8% ) je bila u kategoriji onih sa telesnom masom  $\geq 50$  kg i  $< 100$  kg, bez jasno vidljivih razlika (videti odeljke 4.2 i 4.4). Ne postoji dovoljno kliničkih podataka za pacijente sa telesnom masom  $< 50$  kg.

#### Pol

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

#### Etničko poreklo

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

#### Farmakokinetičke interakcije

Studije interakcije *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-gp) i diklofenaka (CYP2C9).

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Preklinički podaci pokazuju da ne postoji specifični rizik za ljude zasnovano na konvencionalnim studijama farmakološke bezbednosti, toksičnosti nakon ponovljenih doza i genotoksičnosti.

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

Uticaj na fertilitet ženki pokazan je kroz smanjenje broja implantacija embriona i u povećanju gubitka embriona u preimplantacionom periodu pri dozi od 70 mg/kg (5 puta veći stepen izloženosti nego u plazmi pacijenata). Pri dozama koje su bile toksične za majke (5-10 puta veća izloženost nego kod

pacijenata), smanjenje telesne mase fetusa i vijabilnosti, zajedno sa povećanjem fetalnih varijacija je uočeno kod pacova i kunića. U animalnim studijama pre-i postnatalne toksičnosti, povećanje mortaliteta fetusa je primećeno pri dozama koje su bile toksične za ženke (4 puta veća izloženost leku nego kod pacijenata).

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Sadržaj kapsule:

Vinska kiselina, guma akacije (arapska guma), hipromeloza, dimetikon 350, talk, hidroksipropilceluloza.

#### Telo i kapa kapsule:

Karaginan, kalijum-hlorid, titan-dioksid (E171) i hipromeloza.

#### Crno mastilo za štampu:

Šelak, gvožđe(III)-oksid, crni (C.I. 77499, E172) i kalijum-hidroksid.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

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

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

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

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

- Pojedinačni blister je po liniji perforacije potrebno odvojiti od blister pločice.
- Foliju blistera treba odlepiti tako da se može izvaditi kapsula.



- Pradaxa kapsulu, tvrdu ne treba istiskivati kroz foliju.
- Foliju blistera treba odlepiti tek kada je potrebno uzeti Pradaxa kapsulu, tvrdu.

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

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

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-04877-18-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

Datum prve dozvole: 20.03.2009.

Datum poslednje obnove dozvole:08.08.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2019.