

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gribero 75 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 75 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsula velikosti "2" z belim neprozornim pokrovčkom z natisnjeno oznako "MD" in belim neprozornim telesom z natisnjeno oznako "75" s črnim črnilom, vsebuje mešanico belih do svetlo rumeno obarvanih pelet in svetlo rumeno obarvanih granul.

Velikost kapsule: približno 17,9 mm x 6,4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Primarno preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena.

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti.

Za glede na starost prilagojene oblike odmerjanja glejte poglavje 4.2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kapsule zdravila Gribero se lahko uporabljajo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnjejo celo kapsulo. Obložena zrnca dabigatraneteksilata se lahko uporabljajo pri otrocih, mlajših od 12 let, takoj ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano. Prašek in vehikel za peroralno raztopino dabigatraneteksilata se lahko uporabljata le pri otrocih, starih manj kot 1 leto.

Zdravilo Gribero je na voljo le v obliki trdih kapsul. Za pediatrične bolnike, mlajše od 8 let, glejte druga zdravila.

Pri menjavanju oblike zdravila bo morda treba spremeniti predpisani odmerek. Odmerek, naveden v ustrezni preglednici za odmerjanje za določeno obliko zdravila, je treba predpisati glede na telesno maso in starost otroka.

Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji

Priporočeni odmerki dabigatraneteksilata in trajanje zdravljenja pri primarnem preprečevanju VTE pri

ortopedski operaciji so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila o odmerjanju in trajanje zdravljenja pri primarnem preprečevanju VTE pri ortopedski operaciji

	Začetek zdravljenja na dan operacije, 1-4 ure po opravljeni operaciji	Vzdrževalni odmerek, ki se začne prvi dan po operaciji	Trajanje vzdrževalnega odmerka
Bolniki po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolena	ena kapsula po 110 mg dabigatraneteksilata	220 mg dabigatraneteksilata enkrat na dan kot 2 kapsuli po 110 mg	10 dni
Bolniki po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka			28-35 dni
<i>Priporočeno zmanjšanje odmerka</i>			
Bolniki z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek (CrCl) 30-50 ml/min)	ena kapsula po 75 mg dabigatraneteksilata	150 mg dabigatraneteksilata enkrat na dan kot 2 kapsuli po 75 mg	10 dni (pri vstavitvi umetnega kolena) ali
Bolniki, ki sočasno prejemajo verapamil*, amjodaron, kinidin			28-35 dni (pri vstavitvi umetnega kolka)
Bolniki, stari 75 let ali starejši			

*Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, glejte poglavje Posebne skupine bolnikov.

Če pri eni ali drugi operaciji ni zagotovljena hemostaza, moramo zdravljenje odložiti. Če zdravljenja ne uvedemo na dan operacije, ga moramo začeti z 2 kapsulama 1-krat na dan.

Ocena delovanja ledvic pred in med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom

Vsi bolniki in zlasti starejši (> 75 let), ker je okvara ledvic pri tej starostni skupini pogosta:

- Delovanje ledvic je treba na podlagi izračuna kreatininskega očistka (CrCl) oceniti pred začetkom zdravljenja z dabigatraneteksilatom, da bi lahko izključili bolnike s hudo okvaro ledvic (tj. CrCl < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).
- Delovanje ledvic je treba oceniti pri sumu na njegovo poslabšanje med zdravljenjem (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in sočasnem jemanju nekaterih zdravil).

Delovanje ledvic (CrCl v ml/min) je treba oceniti po Cockcroft-Gaultovi metodi.

Izpuščeni odmerek

Priporočeno je nadaljevati z jemanjem preostalih dnevnih odmerkov dabigatraneteksilata naslednji dan ob isti uri.

Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

Dabigatraneteksilata se ne sme prenehati jemati brez posveta z zdravnikom. Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z lečečim zdravnikom, če se pri njih razvijejo simptomi v prebavilih, kot je dispepsija (glejte poglavje 4.8).

Zamenjava zdravila

Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom:

Priporočljivo je počakati 24 ur po zadnjem odmerku, preden boste zamenjali dabigatraneteksilat s parenteralnim antikoagulantom (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava parenteralnega antikoagulanta z dabigatraneteksilatom:

Parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvesti dabigatraneteksilat 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (NFH)) (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Zdravljenje bolnikov s hudo okvaro ledvic ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) z dabigatraneteksilatom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Za uporabo pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ($\text{CrCl} 30\text{-}50 \text{ ml/min}$) je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte preglednico 1 zgoraj in poglavji 4.4 in 5.1).

Sočasna uporaba dabigatraneteksilata z blagimi do zmernimi zaviralci P-glikoproteina (P-gp), to so amjodaron, kinidin ali verapamil

Odmerek je treba zmanjšati, kot je navedeno v preglednici 1 (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5). V tej situaciji je treba dabigatraneteksilat in našeta zdravila jemati hkrati.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, je treba presoditi o zmanjšanju odmerka dabigatraneteksilata na 75 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Starejši

Pri starejših bolnikih > 75 let je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte preglednico 1 zgoraj in poglavji 4.4 in 5.1).

Telesna masa

S priporočenim odmerjanjem je zelo malo kliničnih izkušenj pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 50 kg ali večjo od 110 kg. Glede na razpoložljive klinične in kinetične podatke odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2), priporočeno pa je natančno klinično spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Spol

Odmerka ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Dabigatraneteksilat ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo primarno preprečevanje VTE pri bolnikih po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena.

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih

Zdravljenje VTE je pri pediatričnih bolnikih treba uvesti po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki je trajalo najmanj 5 dni. Za preprečevanje ponovitve VTE je treba zdravljenje uvesti po predhodnem zdravljenju.

Kapsule dabigatraneteksilata je treba jemati dvakrat na dan, en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer, vsak dan približno ob istem času. Odmerni interval mora biti čim bližje 12 uram.

Priporočeni odmerek kapsul dabigatraneteksilata temelji na telesni masi in starosti bolnika, kot je prikazano v preglednici 2. Odmerek je treba v nadaljevanju zdravljenja prilagoditi glede na telesno maso in starost.

Za kombinacije telesne mase in starosti, ki niso navedene v preglednici odmerjanja, ni mogoče podati priporočil o odmerjanju.

Preglednica 2: Enkratni in skupni dnevni odmerki dabigatraneteksilata v miligramih (mg) glede na telesno maso bolnika v kilogramih (kg) in starost v letih

Kombinacije telesne mase in starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v letih		
od 11 do <13	od 8 do <9	75	150
od 13 do <16	od 8 do <11	110	220
od 16 do <21	od 8 do <14	110	220
od 21 do <26	od 8 do <16	150	300
od 26 do <31	od 8 do <18	150	300
od 31 do <41	od 8 do <18	185	370
od 41 do <51	od 8 do <18	220	440
od 51 do <61	od 8 do <18	260	520
od 61 do <71	od 8 do <18	300	600
od 71 do <81	od 8 do <18	300	600
>81	od 10 do <18	300	600

Enkratni odmerki, za katere so potrebne kombinacije z več kot eno kapsulo:

300 mg: dve 150-mg kapsuli ali štiri 75-mg kapsule

260 mg: ena 110-mg in ena 150-mg kapsula ali ena 110-mg in dve 75-mg kapsuli

220 mg: dve 110-mg kapsuli

185 mg: ena 75-mg in ena 110-mg kapsula

150 mg: ena 150-mg kapsula ali dve 75-mg kapsuli

Ocena delovanja ledvic pred in med zdravljenjem

Pred uvedbo zdravljenja je treba s Schwartzovo formulo oceniti hitrost glomerulne filtracije (eGFR) (metodo, uporabljeno za oceno kreatinina, je treba preveriti pri lokalnem laboratoriju).

Zdravljenje pediatričnih bolnikov z eGFR < 50 ml/min/1,73 m² z dabigatraneteksilatom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Bolnike z eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² je treba zdraviti z odmerkom v skladu s preglednico 2.

V nekaterih kliničnih razmerah, ko obstaja sum, da bi se lahko delovanje ledvic zmanjšalo ali poslabšalo (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji, v primeru sočasne uporabe nekaterih zdravil itd.), je med zdravljenjem treba ocenjevati delovanje ledvic.

Trajanje uporabe

Trajanje zdravljenja je treba po presoji med koristjo in tveganjem individualno prilagoditi.

Izpuščeni odmerki

Pozabljeni odmerki dabigatraneteksilata lahko bolnik vzame še do 6 ur pred naslednjim odmerkom. Ko manjka do naslednjega rednega odmerka 6 ur ali manj, je treba pozabljeni odmerki izpustiti. Nikoli se za nadomestitev izpuščenega odmerka ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

Dabigatraneteksilata se ne sme prenehati jemati brez posveta z zdravnikom. Bolnikom ali njihovim skrbnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z lečečim zdravnikom, če se pri bolniku razvijejo simptomi v prebavilih, kot je dispepsija (glejte poglavje 4.8).

Zamenjava zdravila

Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom:

Priporočljivo je počakati 12 ur po zadnjem odmerku, preden boste zamenjali dabigatraneteksilat s parenteralnim antikoagulantom (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava parenteralnega antikoagulant z dabigatraneteksilat:

Parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvesti dabigatraneteksilat 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (NFH)) (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava dabigatraneteksilata z antagonisti vitamina K:

Pri bolnikih je treba zdravljenje z antagonisti vitamina K začeti 3 dni pred ukinitvijo dabigatraneteksilata.

Dabigatraneteksilat lahko vpliva na mednarodno umerjeno razmerje (INR), zato bo ocena učinka antagonista vitamina K z INR meritvijo merodajna šele 2 dni po ukinitvi dabigatraneteksilata. Do tedaj je treba vrednosti INR interpretirati previdno.

Zamenjava antagonistov vitamina K z dabigatraneteksilat:

Antagoniste vitamina K je treba ukiniti. Dabigatraneteksilat lahko uvedemo, kakor hitro je INR < 2,0.

Način uporabe

To zdravilo je za peroralno uporabo.

Kapsule je možno jemati s hrano ali brez hrane. Kapsule je treba pogoltniti cele s kozarcem vode, da se olajša prehod v želodec.

Bolnike je treba poučiti, da kapsul ne smejo odpirati, ker se lahko poveča nevarnost krvavitve (glejte poglavji 5.2 in 6.6).

Za pediatrične bolnike, mlajše od 8 let, ki imajo težave pri požiranju ali ne znajo pogoltniti kapsul, so na voljo druge primerne farmacevtske oblike za zdravljenje kot so:

- obložena zrnca dabigatraneteksilata, ki se lahko uporabljajo pri otrocih, mlajših od 12 let, takoj, ko je otrok sposoben pogoltniti mehko hrano
- prašek dabigatraneteksilata in topilo za peroralno raztopino se sme uporabljati le pri otrocih, mlajših od 1 leta

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda okvara ledvic (CrCl < 30 ml/min) pri odraslih bolnikih,

- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² pri pediatričnih bolnikih,
- aktivna, klinično pomembna krvavitev;
- poškodba ali bolezensko stanje, ki se smatra kot večji dejavnik tveganja za večje krvavitve. To lahko vključuje obstoječo ali nedavno razjedo v prebavilih, maligne novotvorbe, pri katerih je velika verjetnost krvavitve; nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavno operacijo na možganih, hrbtenici ali očeh; nedavno intrakranialno krvavitev, znane varice požiralnika ali sum nanje, arteriovenske malformacije, žilne anevrizme ali večje intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti;
- sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefracioniranim heparinom (NFH), nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuks itd.), peroralnimi antikoagulanti (varfarin, rivaroksaban, apiksaban itd.), razen v določenih primerih. Ti so zamenjava antikoagulantne terapije (glejte poglavje 4.2), kadar je NFH apliciran v odmerkih, potrebnih za vzdrževanje odprtega centralnega venskega ali arterijskega katetra, ali kadar je NFH apliciran med katetrsko ablacijo zaradi atrijske fibrilacije (glejte poglavje 4.5)
- jetrna okvara ali jetrna bolezen, ki bi predvidoma lahko vplivala na preživetje;
- sočasno zdravljenje z naslednjimi močnimi zaviralci P-gp: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom, dronedaronom in fiksno kombinacijo glekaprevirja/pibrentasvirja (glejte poglavje 4.5);
- umetne srčne zaklopke, ki zahtevajo antikoagulantno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za krvavitev

Dabigatraneteksilat je treba previdno uporabljati pri stanjih s povečanim tveganjem za krvavitev ali sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na hemostazo z zaviranjem agregacije trombocitov. Med zdravljenjem se lahko krvavitev pojavi na katerem koli mestu. Pri nepojasnjem padcu hemoglobina in/ali hematokrita ali znižanju krvnega tlaka je treba iskati mesto krvavitve.

Za ukrepanje pri življenjsko nevarnih ali nenadzorovanih krvavitvah, ko je treba antikoagulacijski učinek dabigatrana hitro izničiti, je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina idarucizumab. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo. Pri odraslih bolnikih so druge možnosti sveža polna kri ali sveža zamrznjena plazma, koncentriranje koagulacijskih faktorjev (aktivirano ali neaktivirano), rekombinantni faktor VIIa ali trombocitni koncentraciji (glejte tudi poglavje 4.9).

Uporaba zaviralcev agregacije trombocitov, kot sta klopidogetrel in acetilsalicilna kislina (ASK), ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR), kot tudi prisotnost ezofagitisa, gastritisa ali gastroezofagealnega refluksa, povečujejo tveganje za krvavitev v prebavilih.

Dejavniki tveganja

V preglednici 3 so povzeti dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev.

Preglednica 3: Dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev

	Dejavnik tveganja
Farmakodinamični in kinetični dejavniki	Starost ≥ 75 let
Dejavniki, ki povečajo raven dabigatrana v plazmi	<u>Glavni:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zmerna okvara ledvic pri odraslih bolnikih (30-50 ml/min CrCl) • močni zaviralci P-gp (glejte poglavji 4.3 in 4.5)

	<ul style="list-style-type: none"> sočasno jemanje blagih do zmernih zaviralcev P-gp (npr. amjodarona, verapamila, kinidina in ticagrelorja; glejte poglavje 4.5) <p><u>Manj pomembni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> majhna telesna masa (< 50 kg) pri odraslih bolnikih
Farmakodinamične interakcije (glejte poglavje 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> ASK in drugi zaviralci agregacije trombocitov, kot je klopidogrel NSAR SSRI ali SNRI druga zdravila, ki lahko povzročijo motnje hemostaze
Bolezni/postopki, ki povečujejo tveganje za krvavitve	<ul style="list-style-type: none"> prirojene ali pridobljene motnje strjevanja krvi trombocitopenija ali okvare delovanja trombocitov nedavna biopsija, večja poškodba bakterijski endokarditis ezofagitis, gastritis ali gastroezofagealni refluks

O odraslih bolnikih s telesno maso pod 50 kg je malo podatkov (glejte poglavje 5.2).

Sočasne uporabe dabigatraneteksilata z zaviralci P-gp pri pediatričnih bolnikih niso raziskovali, vendar lahko poveča tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Previdnostni ukrepi in ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

Glede ravnanja pri zapletih zaradi krvavitve glejte tudi poglavje 4.9.

Ocena koristi in tveganj

Pri poškodbah, bolezenskih stanjih, postopkih in/ali zdravljenju z zdravili (kot so NSAR, antitrombotiki, SSRI in SNRI, glejte poglavje 4.5), ki pomembno povečajo nevarnost večje krvavitve, je treba natančno presoditi o koristi in tveganju. Dabigatraneteksilat uvedemo le, če je korist večja od tveganj krvavitve.

Za pediatrične bolnike z dejavniki tveganja, vključno z bolniki z aktivnim meningitisom, encefalitisom in znotrajlobanjskim abscesom (glejte poglavje 5.1), je na voljo malo kliničnih podatkov. Pri teh bolnikih dabigatraneteksilat uvedemo le, če je pričakovana korist večja od tveganj krvavitve.

Natančen kliničen nadzor

Za odkrivanje znakov krvavitve ali anemije, priporočamo pozorno spremljanje ves čas zdravljenja, še zlasti pri kombinaciji dejavnikov tveganja (glejte zgornjo preglednico 3). Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata skupaj z verapamilom, amjodaronom, kinidinom ali klaritromicinom (zaviralci P-gp), predvsem ob pojavu krvavitve, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.5).

Za odkrivanje znakov krvavitve priporočamo pozorno spremljanje pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z NSAR (glejte poglavje 4.5).

Začasna prekinitev jemanja dabigatraneteksilata

Bolniki, pri katerih se razvije akutna odpoved ledvic, morajo dabigatraneteksilat prenehati jemati (glejte tudi poglavje 4.3).

Če se pojavi huda krvavitev, moramo zdravljenje ukiniti, preiskati izvor krvavitve in presoditi o morebitni uporabi specifične protiučinkovine (idarucizumab) pri odraslih bolnikih. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

Uporaba zaviralcev protonske črpalke

Za preprečevanje krvavitev iz prebavil je smotno presoditi o uporabi zaviralca protonske črpalke. V primeru pediatričnih bolnikov je treba upoštevati lokalna priporočila iz informacij o zdravilu za zaviralce protonske črpalke.

Laboratorijski parametri za koagulacijo

Čeprav pri uporabi tega zdravila na splošno ni treba rutinsko spremljati antikoagulacije, je merjenje dabigatranovega antikoagulacijskega učinka lahko v pomoč pri odkrivanju prevelike izpostavljenosti dabigatranu, kadar so prisotni dodatni dejavniki tveganja.

Koristne podatke je možno pridobiti z razredčitvenim preskusom za določanje trombinskega časa (dTT – diluted thrombin time), ekarinskim časom koagulacije (EKT) in aktiviranim delnim tromboplastinskim časom (aPTČ), vendar je treba njihove rezultate razlagati previdno zaradi variabilnosti med testi (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z dabigatraneteksilat, je izid določanja mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – international normalised ratio) nezanesljiv. Poročali so o lažno pozitivnem povečanju INR, zato tega preskusa ne priporočajo.

Preglednica 4 kaže najnižje mejne vrednosti koagulacijskih preskusov pri odraslih bolnikih, ki lahko kažejo na povečano tveganje krvavitve. Ustrezne mejne vrednosti za pediatrične bolnike niso znane (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 4: Najnižje mejne vrednosti koagulacijskih testov pri odraslih bolnikih, ki lahko kažejo na zvečano tveganje za krvavitve

Preskus (najnižja vrednost)	Prag
dTT [ng/ml]	> 67
EKT [x-kratna zgornja meja normalne vrednosti]	Ni podatkov
aPTČ [x-kratna zgornja meja normalne vrednosti]	>1,3
INR	Ga ne določamo

Uporaba fibrinolitičnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi

O uporabi fibrinolitičnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi je treba presoditi, če bolnikove vrednosti dTT, EKT ali aPTČ niso večje od zgornje meje normalne vrednosti glede na lokalni razpon referenčnih vrednosti.

Kirurški in drugi medicinski posegi

Pri bolnikih, ki jemljejo dabigatraneteksilat, obstaja med kirurškimi posegi ali invazivnimi postopki povečano tveganje krvavitve. Zato je treba jemanje dabigatraneteksilata včasih zaradi kirurških posegov začasno prekiniti.

Če zdravljenje zaradi posega začasno prekinemo, sta potrebna previdnost in zagotovljeno spremljanje antikoagulacijskega učinka. Pri bolnikih z ledvično insuficienco se lahko podaljša dabigatranov očistek (glejte poglavje 5.2). To je treba upoštevati pred vsakim postopkom. V teh primerih lahko s koagulacijskim testom (glejte poglavji 4.4 in 5.1) preverimo, ali je hemostaza še neustrezna.

Nujna operacija ali nujni posegi

Dabigatraneteksilat je treba začasno ukiniti. Za hitro izničenje antikoagulacijskega učinka dabigatrana je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina (idarucizumab). Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

Po izničenju učinka dabigatrana so bolniki izpostavljeni tveganju za trombotične dogodke, ki jih lahko povzroči njihova osnovna bolezen. Dabigatraneteksilat lahko bolnik ponovno prejme 24 ur po dajanju idarucizumaba, če je njegovo klinično stanje stabilno in je zagotovljena ustrezna hemostaza.

Subakutna operacija ali subakutne intervencije

Dabigatraneteksilat je treba začasno ukiniti. Kadar je možno, je treba operacijo oziroma intervencijo odložiti, dokler od zadnjega odmerka ne poteče najmanj 12 ur. Če operacije ni mogoče odložiti, lahko obstaja povečano tveganje krvavitve. O tem tveganju krvavitve je treba presoditi glede na nujnost intervencije.

Načrtovana operacija

Kadar je možno, je treba dabigatraneteksilat ukiniti najmanj 24 ur pred invazivnim ali kirurškim posegom. Pri bolnikih s povečanim tveganjem krvavitve in pri večjih operacijah, pri katerih je lahko potrebna popolna hemostaza, je treba presoditi o ukinitvi dabigatraneteksilata 2 do 4 dni pred operacijo.

V preglednici 5 so zbrana navodila o ukinitvi zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih.

Preglednica 5: Postopek ukinitja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih

Delovanje ledvic (CrCl v ml/min)	Ocenjena razpolovna doba (ure)	Dabigatraneteksilat je treba ukiniti pred načrtovanim kirurškim posegom	
		Veliko tveganje za krvavitev ali večja operacija	Standardno tveganje
≥ 80	~ 13	2 dni pred	24 ur pred
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 dni pred	1 do 2 dni pred
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dni pred	2 do 3 dni pred (> 48 ur)

Postopek ukinitja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih je povzet v preglednici 6.

Preglednica 6: Postopek ukinitja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih

Delovanje ledvic (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Ukiniti dabigatran pred načrtovanim kirurškim posegom
> 80	24 ur pred
50 – 80	2 dni pred
< 50	Teh bolnikov niso preučevali (glejte poglavje 4.3).

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Pri postopkih, kot je spinalna anestezija, je potrebna popolna hemostazna funkcija.

Tveganje za spinalni ali epiduralni hematoma je lahko povečano pri travmatski ali ponovljeni punkciji in daljši uporabi epiduralnih katetrov. Po odstranitvi katetra morata pred prvim odmerkom dabigatraneteksilata preteči najmanj 2 uri. Bolnike je treba pogosto spremljati, da bi odkrili nevrološke znake in simptome spinalnih ali epiduralnih hematomov.

Pooperativno obdobje

Dabigatraneteksilat moramo po invazivnem postopku ali kirurškem posegu ponovno uvesti takoj, ko nam klinične razmere omogočajo in je vzpostavljena primerna hemostaza.

Bolnike, ki jih ogroža krvavitev ali pri katerih obstaja nevarnost prevelike izpostavljenosti, predvsem tiste z zmanjšanim delovanjem ledvic (glejte tudi preglednico 3), je treba zdraviti previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Bolniki z velikim tveganjem umrljivosti med operacijo in intrinzičnimi dejavniki tveganja za tromboembolične dogodke

O učinkovitosti in varnosti dabigatraneteksilata pri teh bolnikih je malo podatkov, zato jih je treba zdraviti previdno.

Operacija kolčnega zloma

O uporabi dabigatraneteksilata pri bolnikih z operacijo kolčnega zloma ni podatkov, zato zdravljenja ne priporočamo.

Jetrna okvara

Bolnike s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov nad več kot 2-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN) so iz glavnih preskušanj izključili. Za to podskupino bolnikov z zdravljenjem ni izkušenj, zato uporabe dabigatraneteksilata za to skupino bolnikov ne priporočamo. Jetrna okvara ali jetrna bolezen, ki bi lahko vplivala na preživetje, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Interakcija z induktorji P-gp

Pri sočasnem dajanju induktorjev P-gp je pričakovano zmanjšanje koncentracije dabigatrana v plazmi in se jih je treba izogibati (glejte poglavji 4.5 in 5.2)

Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem, vključno z dabigatraneteksilatoma, pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih (za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje s peroralnimi antikoagulantoma z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonistoma vitamina K lahko povezano s povečano pogostostjo

ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Bolniki z aktivnim rakom (pediatrični bolniki z VTE)

O učinkovitosti in varnosti pri pediatričnih bolnikih z aktivnim rakom je na voljo malo podatkov.

Pediatrična populacija

Pri nekaterih zelo specifičnih pediatričnih bolnikih, npr. bolnikih z boleznijo tankega črevesa, pri kateri je lahko prizadeta absorpcija, je treba razmisliti o uporabi antikoagulantov, ki se daje parenteralno.

Informacija o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S prenašalcem povezane interakcije

Dabigatraneteksilat je substrat za efluksni prenašalec P-gp. Sočasno dajanje zaviralcev P-gp (glejte preglednico 7) predvidoma poveča koncentracijo dabigatrana v plazmi.

Če ni posebej opisano drugače, je treba sočasno dajanje dabigatrana in močnih zaviralcev P-gp natančno klinično spremljati (zaradi odkrivanja znakov krvavitve ali anemije). V kombinaciji z nekaterimi zaviralci P-gp so lahko potrebna zmanjšanja odmerkov (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 5.1).

Preglednica 7: S prenašalcem povezane interakcije

<u>Zaviralci P-gp</u>	
<i>Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)</i>	
Ketokonazol	Enkratni peroralni odmerek ketokonazola po 400 mg je za 2,38-krat povečal skupni dabigatranov $AUC_{0-\infty}$ in za 2,35-krat C_{max} . Po večkrat ponovljenem peroralnem odmerku po 400 mg enkrat na dan pa sta se vrednosti povečali za 2,53-krat oz. 2,49-krat.
Dronedaron	Ob sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in dronedarona sta se $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} dabigatrana povečali približno 2,4-krat oziroma 2,3-krat, po večkratnem dajanju po 400 mg dronedarona dvakrat na dan in približno 2,1-krat oziroma 1,9-krat po dajanju enkratnega odmerka po 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Na podlagi rezultatov <i>in vitro</i> se lahko pričakuje podoben učinek kot pri ketokonazolu.
Glekaprevir/pibrentasvir	Pokazalo se je, da sočasno dajanje dabigatraneteksilata s fiksno kombinacijo zaviralcev P-gp, glekaprevirja/pibrentasvirja, poveča izpostavljenost dabigatranu in lahko poveča tveganje za krvavitev.
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Takrolimus	Ugotovljeno je bilo, da je imel takrolimus <i>in vitro</i> podoben zaviralni učinek na P-gp, kot je bil opažen pri itrakonazolu in ciklosporinu. Dabigatraneteksilat skupaj s takrolimusom ni bil klinično raziskan. Toda manjše število kliničnih podatkov za drugi substrat P-gp (everolimus) kaže, da je zaviralni učinek na P-gp pri takrolimusu šibkejši od opaženega pri močnih zaviralcih P-gp.

<i>V primeru sočasne uporabe je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Ob sočasnem dajanju dabigatraneteksilata (150 mg) in peroralnega verapamila, sta se dabigatranovi vrednosti C_{max} in AUC povečali, pri čemer je bilo to odvisno od časa dajanja in oblike verapamila (glejte poglavji 4.2 in 4.4).</p> <p>Izpostavljenost dabigatranu se je najbolj povečala po prvem odmerku verapamila s takojšnjim sproščanjem, apliciranega eno uro pred jemanjem dabigatraneteksilata (C_{max} se je povečala za približno 2,8-krat, AUC pa za približno 2,5-krat). Ta učinek se je progresivno manjšal, če so uporabili obliko s podaljšanim sproščanjem (povečanje C_{max} za približno 1,9-krat in AUC za približno 1,7-krat) ali večkratne odmerke verapamila (povečanje C_{max} za približno 1,6-krat in AUC za približno 1,5-krat).</p> <p>Če so verapamil dajali 2 uri po dabigatraneteksilatu, ni bilo opažene večje interakcije (C_{max} se je povečala za približno 1,1-krat, AUC pa za približno 1,2-krat). To lahko pojasnimo z dokončano absorpcijo dabigatrana po 2 urah.</p>
Amjodaron	<p>Pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata in enkratnega peroralnega odmerka amjodarona po 600 mg se obseg in hitrost absorpcije amjodarona in njegovega aktivnega presnovka DEA nista bistveno spremenila. AUC dabigatrana se je povečala za približno 1,6-krat, C_{max} pa za približno 1,5-krat. Zaradi amjodaronove dolge razpolovne dobe je interakcija možna še tedne po ukinitvi amjodarona (glejte poglavji 4.2 in 4.4).</p>
Kinidin	<p>Kinidin so dajali v odmerkih po 200 mg vsako drugo uro do skupnega odmerka 1000 mg. Dabigatraneteksilat so dajali dvakrat na dan 3 zaporedne dni, tretji dan s kinidinom ali brez njega. Dabigatranovi $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ sta se med sočasnim dajanjem kinidina povprečno povečali za 1,53-krat oziroma 1,56 krat (glejte poglavji 4.2 in 4.4).</p>
Klaritromicin	<p>Ko so zdravim prostovoljcem dajali klaritromicin (500 mg 2-krat na dan) hkrati z dabigatraneteksilatom, se je AUC povečala za približno 1,19-krat, C_{max} pa za približno 1,15-krat.</p>
Ticagrelor	<p>Ko so enkratni odmerek dabigatraneteksilata po 75 mg uporabili hkrati s polnilnim odmerkom ticagrelorja po 180 mg, sta se AUC in C_{max} dabigatrana povečala za 1,73-krat oziroma 1,95-krat. Po večkratnih odmerkih ticagrelorja po 90 mg, dvakrat na dan, se izpostavljenost dabigatranu poveča za 1,56-krat, C_{max} in AUC pa za 1,46-krat.</p> <p>Pri sočasnem dajanju polnilnega odmerka ticagrelorja po 180 mg in dabigatraneteksilata po 110 mg (v stanju dinamičnega ravnovesja) sta se $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ dabigatrana v primerjavi z dajanjem samega dabigatraneteksilata povečali, in sicer za 1,49-krat oziroma 1,65-krat. Pri dajanju polnilnega odmerka ticagrelorja po 180 mg dve uri po dajanju odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg (v stanju dinamičnega ravnovesja) sta se $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ dabigatrana v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali manj, in sicer za 1,27-krat oziroma 1,23-krat. Takšno jemanje z zamikom je priporočen način uporabe pri uvajanju ticagrelorja s polnilnim odmerkom.</p>

	Pri sočasnem dajanju odmerka ticagrelorja po 90 mg dvakrat na dan (vzdrževalni odmerek) in odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg sta se prilagojeni $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali za 1,26-krat in 1,29-krat.
Posakonazol	Do določene mere zavira P-gp tudi posakonazol, vendar ta učinek ni klinično raziskan. Pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in posakonazola je potrebna previdnost.
<i>Induktorji P-gp</i>	
<i>Sočasni uporabi se je treba izogibati</i>	
Na primer rifampicin, šentjanževka (Hypericum perforatum), karbamazepin ali fenitoin	Sočasna uporaba predvidoma zmanjša koncentracijo dabigatrana. Pri predhodnem dajanju preizkušane induktorja rifampicina v odmerkih po 600 mg enkrat na dan, 7 dni, sta se skupna najvišja koncentracija dabigatrana in izpostavljenost zmanjšala za 65,5 % oziroma 67 %. Indukcijski učinek se je zmanjšal, kar je povzročilo, da se je izpostavljenost dabigatranu do 7. dne po ukinitvi rifampicina približala referenčni izpostavljenosti. Po naslednjih sedmih dneh niso zasledili nadaljnjega povečanja biološke uporabnosti.
<i>Zaviralci proteaze, kot je ritonavir</i>	
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Na primer ritonavir in kombinacije ritonavirja z drugimi zaviralci proteaz	Ta zdravila vplivajo na P-gp (kot zaviralci ali induktorji). Ker jih niso raziskovali, sočasnega dajanja z dabigatraneteksilatom ne priporočajo.
<i>Substrat P-gp</i>	
Digoksin	V študiji na 24 zdravih osebah, kjer so dabigatraneteksilat dajali sočasno z digoksinom, niso zasledili spremenjene izpostavljenosti digoksinu ali klinično pomembno spremenjene izpostavljenosti dabigatranu.

Antikoagulanti in zaviralci agregacije trombocitov

Ni izkušenj ali je malo izkušenj z jemanjem naslednjih zdravil, ki lahko povečajo tveganje krvavitve, če se jih uvede sočasno z dabigatraneteksilatom: antikoagulanti, kot so nefrakcionirani heparin (NFH), nizkomolekularni heparini (NMH) in derivati heparina (fondaparinuks, desirudin); trombolitiki in antagonisti vitamina K, rivaroksaban ali drugi peroralni antikoagulanti (glejte poglavje 4.3) ter zaviralci agregacije trombocitov, kot so antagonisti receptorjev GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor, dekstran in sulfpirazon (glejte poglavje 4.4).

NFH smemo dajati v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra ali med katetrsko ablacijo zaradi atrijske fibrilacije (glejte poglavji 4.3).

Preglednica 8: Medsebojno delovanje z antikoagulanti in zaviralci agregacije trombocitov

NSAR	Ugotovljeno je bilo, da dajanje NSAR za kratkotrajno analgezijo v povezavi z dabigatraneteksilatom ne poveča tveganja krvavitve. Pri
------	--

	kronični uporabi NSAR se je v kliničnem preskušanju faze III, v katerem so primerjali dabigatran z varfarinom za preprečevanje možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (RE-LY), tveganje krvavitve tako ob dajanju dabigatraneteksilata kot varfarina povečalo za približno 50 %.
Klopidogrel	Pri mladih zdravih prostovoljcih moškega spola se pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in klopidogrela čas kapilarne krvavitve v primerjavi z monoterapijo s klopidogrelom ni dodatno podaljšal. Poleg tega so bili dabigatranova $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ ter merila za določanje učinka dabigatrana na strjevanje krvi ali zaviranje agregacije trombocitov kot merilo za učinek klopidogrela v glavnem nespremenjeni, ko so primerjali kombinirano zdravljenje in ustrezne monoterapije. Pri polnilnem odmerku klopidogrela po 300 ali 600 mg sta se dabigatranovi $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ povečali za približno 30 do 40 % (glejte poglavje 4.4).
ASK	Sočasno jemanje ASK in 150 mg dabigatraneteksilata, dvakrat na dan, lahko poveča tveganje katere koli krvavitve z 12 % na 18 % pri odmerku po 81 mg ASK in na 24 % pri odmerkih po 325 mg ASK (glejte poglavje 4.4).
NMH	Sočasne uporabe NMH, kot je enoksaparin in dabigatraneteksilata, niso posebej raziskovali. Po prehodu s 3-dnevnega zdravljenja z enim odmerkom enoksaparina po 40 mg s.c. na dan, je bila 24 ur po zadnjem odmerku enoksaparina izpostavljenost dabigatranu nekoliko manjša kot po dajanju samega dabigatraneteksilata (enkratnega odmerka po 220 mg). Aktivnost anti-FXa/FIIa je bila po dajanju dabigatraneteksilata ob predzdravljenju z enoksaparinom večja kot po zdravljenju s samim dabigatraneteksilatom. Menijo, da je bila to posledica prenosa učinka zdravljenja z enoksaparinom, ki velja za klinično nepomembno. Na druge antikoagulacijske teste, povezane z uporabo dabigatrana pa predzdravljenje z enoksaparinom ni pomembneje vplivalo.

Druga medsebojna delovanja

Preglednica 9: Druga medsebojna delovanja

<i>Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	SSRI in SNRI so povečali tveganje krvavitve pri vseh zdravljenih skupinah v III. fazi kliničnega preskušanja, v katerem so primerjali dabigatran z varfarinom glede preprečevanja možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (RE-LY).
<i>Snovi, ki vplivajo na želodčni pH</i>	
Pantoprazol	Pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in pantoprazola se je vrednost AUC dabigatrana zmanjšala za približno 30 %. Pantoprazol in druge zaviralce protonske črpalke so dajali sočasno z dabigatraneteksilatom v kliničnih preskušanjih, ki niso pokazala, da bi sočasno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke zmanjšalo učinkovitost dabigatraneteksilata.
Ranitidin	Sočasno dajanje ranitidina in dabigatraneteksilata ni klinično pomembno vplivalo na obseg absorpcije dabigatrana.

Interakcije, povezane z dabigatraneteksilatom in presnovnimi lastnostmi dabigatrana

Dabigatraneteksilat in dabigatran se ne presnavljata prek sistema citokroma P450 ter *in vitro* ne vplivata na encime človeškega citokroma P450. Zato tovrstnih interakcij z drugimi zdravili pri dabigatranu ne pričakujemo.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi ne smejo zanositi med zdravljenjem z zdravilom Gribero.

Nosečnost

Podatkov o uporabi dabigatraneteksilata pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Možno tveganje za človeka ni znano.

Zdravila Gribero ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni kliničnih podatkov o vplivu dabigatrana na dojenčke med dojenjem.

Med zdravljenjem z zdravilom Gribero mora ženska prenehati dojiti.

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov pri ljudeh.

V študijah na živalih se je učinek na plodnost samic pokazal v obliki manjšega števila implantacij in večje predimplantacijske izgube po odmerku 70 mg/kg (5-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi). Drugih učinkov na plodnost samic niso ugotovili. Ni bilo vpliva na plodnost samcev. Pri odmerkih, ki so bili toksični za samice (5- do 10-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi), so pri podganah in kuncih zasledili manjšo telesno maso plodov in manjšo viabilnost zarodkov in plodov ter pogostnejše spremembe plodov. Študija o obdobju pred porodom in po njem je odkrila povečano umrljivost plodov po odmerkih, ki so bili toksični za samice (po odmerkih, pri katerih je izpostavljenost zdravilu v plazmi 4-krat večja kot pri bolnikih).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Gribero nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Dabigatraneteksilat so ocenjevali v kliničnih preskušanjih pri skupno približno 64 000 bolnikih, od tega se je približno 35 000 bolnikov zdravilo z dabigatraneteksilatom.

V aktivno nadzorovanih preskušanjih zdravila pri preprečevanju VTE so 6684 bolnikov zdravili s 150 ali 220 mg dabigatraneteksilata na dan.

Dogodki, o katerih najpogosteje poročajo, so krvavitve, ki so se pojavile pri približno 14 % bolnikov. Pogostnost večjih krvavitev (tudi krvavitev iz rane) je manjša od 2 %.

V kliničnih študijah, sicer redko, se lahko pojavi večja ali huda krvavitev in ne glede na mesto

krvavitve lahko povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 10 so navedeni neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 10: Neželeni učinki

Organski sistem / prednostni izraz	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
znižana raven hemoglobina	pogosti
anemija	občasni
znižana raven hematokrita	občasni
trombocitopenija	redki
nevtropenija	neznana pogostnost
agranulocitoza	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost za zdravilo	občasni
anafilaktična reakcija	redki
angioedem	redki
urtikarija	redki
izpuščaj	redki
pruritus	redki
bronhospazem	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	
znotrajlobanjska krvavitev	redki
Žilne bolezni	
hematom	občasni
krvavitev rane	občasni
krvavitev	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
epistaksa	občasni
hemoptiza	redki
Bolezni prebavil	
krvavitev iz prebavil	občasni
krvavitev iz zadnjika	občasni
krvavitev iz hemoroidov	občasni
driska	občasni
navzea	občasni
bruhanje	občasni
razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo	redki
gastroezofagitis	redki
gastroezofagealna refluksna bolezen	redki
trebušna bolečina	redki
dispepsija	redki
disfagija	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
nenormalno delovanje jeter/nenormalen izvid preiskave delovanja jeter	pogosti
povečanje alanin-aminotransferaze	občasni
povečanje aspartat-aminotransferaze	občasni

povečanje jetrnih encimov	občasni
hiperbilirubinemija	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev	občasni
alopecija	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
hemartroza	občasni
Bolezni sečil	
urogenitalna krvavitev, tudi hematurija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	redki
krvavitev na mestu vstavitve katetra	redki
krvav izloček	redki
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev pri poškodbi	občasni
hematom po postopku	občasni
krvavitev po postopku	občasni
izcedek po postopku	občasni
izcedek iz rane	občasni
krvavitev na mestu incizije	redki
pooperativna anemija	redki
Kirurški in drugi medicinski posegi	
drenaža rane	redki
drenaža po postopku	redki

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Zaradi farmakološkega načina delovanja je lahko uporaba dabigatraneteksilata povezana s povečanim tveganjem prikrite ali odkrite krvavitve iz katerega koli tkiva ali organa. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta in stopnje ali obsega krvavitve in/ali anemije. V kliničnih preskušanjih so pogosteje opazili sluznične krvavitve (npr. iz prebavil, urogenitalnega sistema) med dolgotrajnim zdravljenjem z dabigatraneteksilatam, kot pri zdravljenju z antagonisti vitamina K. Zato je poleg ustreznega kliničnega nadzora koristno tudi laboratorijsko preverjanje ravni hemoglobina/hematokrita, da se zazna morebitne prikrite krvavitve. Tveganje za krvavitve se lahko poveča pri določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic in/ali pri sočasnem zdravljenju, ki vpliva na hemostazo, ali sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci P-gp (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Zapleti s krvavitvami se lahko pokažejo kot oslabelost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje, dispneja in nepojasnen šok.

Za dabigatraneteksilat so poročali o znanih zapletih zaradi krvavitve, kot sta utesnitveni sindrom in akutna odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije, in z antikoagulantnim zdravljenjem povezana nefropatija pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki tveganja. Zato je možnost krvavitve treba upoštevati pri ocenjevanju stanja pri katerem koli bolniku, ki se zdravi z antikoagulantni. Za odrasle bolnike je v primeru krvavitve, ki je ni mogoče nadzorovati, na voljo specifična protiučinkovina za dabigatran-idarucizumab (glejte poglavje 4.9).

V preglednici 11 je za različna odmerka navedeno število (%) bolnikov, ki so v dveh ključnih kliničnih študijah za indikacijo primarno preprečevanje VTE po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena med zdravljenjem utrpeli neželeni učinek krvavitve.

Preglednica 11: Število (%) bolnikov, ki so imeli neželeni učinek v obliki krvavitve

	Dabigatraneteksilat 150 mg N (%)	Dabigatraneteksilat 220 mg N (%)	Enoksaparin N (%)
Zdravljeni	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Večja krvavitve	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Vse krvavitve	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocitoza in nevtropenija

V obdobju trženja po odobritvi dabigatraneteksilata so zelo redko poročali o agranulocitozi in nevtropeniji. O neželenih učinkih v obdobju trženja je poročano iz nedoločljive velikosti populacije, zato pogostnosti teh neželenih učinkov ni mogoče zanesljivo določiti. Stopnja poročanja je bila ocenjena kot 7 dogodkov na 1 milijon bolnikov-let za agranulocitozo in 5 dogodkov na 1 milijon bolnikov-let za nevtropenijo.

Pediatrična populacija

Varnost dabigatraneteksilata pri zdravljenju VTE in preprečevanju ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih so raziskovali v dveh preskušanjih faze III (DIVERSITY in 1160.108). Skupno se je z dabigatraneteksilatom zdravilo 328 pediatričnih bolnikov. Bolniki so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti.

Na splošno se pri otrocih pričakuje enak varnostni profil kot pri odraslih.

Skupno so se neželeni učinki pojavili pri 26 % pediatričnih bolnikov, ki so dabigatraneteksilat prejeli za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 12 so navedeni neželeni učinki iz študij zdravljenja VTE in preprečevanja ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih. Razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 12: Neželeni učinki

	Pogostnost
Organski sistem / prednostno poimenovanje	zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
znižana raven hemoglobina	občasni
trombocitopenija	pogosti
znižana raven hematokrita	občasni
nevtropenija	občasni
agranulocitoza	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost za zdravilo	občasni
izpuščaj	pogosti
pruritus	občasni
anafilaktična reakcija	neznana pogostnost
angioedem	neznana pogostnost
urtikarija	pogosti

bronhospazem	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	
znotrajlobanjska krvavitev	občasni
Žilne bolezni	
hematom	pogosti
krvavitev	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni
Bolezni prebavil	
krvavitev iz prebavil	občasni
trebušna bolečina	občasni
driska	pogosti
dispepsija	pogosti
navzea	pogosti
krvavitev iz zadnjika	občasni
krvavitev iz hemoroidov	neznana pogostnost
razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo	neznana pogostnost
gastroezofagitis	občasni
gastroezofagealna refluksna bolezen	pogosti
bruhanje	pogosti
disfagija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
nenormalno delovanje jeter/nenormalen izvid preiskave delovanja jeter	neznana pogostnost
povečanje alanin-aminotransferaze	občasni
povečanje aspartat-aminotransferaze	občasni
povečanje jetrnih encimov	pogosti
hiperbilirubinemija	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev	občasni
alopecija	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
hemartroza	neznana pogostnost
Bolezni sečil	
urogenitalna krvavitev, tudi hematurija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	neznana pogostnost
krvavitev na mestu vstavitve katetra	neznana pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev pri poškodbi	občasni
krvavitev na mestu incizije	neznana pogostnost

Krvavitve

V dveh preskušanjih faze III za indikacijo zdravljenja VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih se je pri skupno 7 bolnikih (2,1 %) pojavila večja krvavitev, pri 5 bolnikih (1,5 %) klinično pomembna ne-večja krvavitev in pri 75 bolnikih (22,9 %) manjša krvavitev. Pogostnost krvavitve je bila na splošno večja v najstarejši skupini (od 12 do < 18 let: 28,6 %) v primerjavi z mlajšima skupinama (od rojstva do < 2 let: 23,3 %; od 2 do < 12 let: 16,2 %). Večja ali huda krvavitev lahko ne glede na mesto krvavitve povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,

Sektor za farmakovigilanco,

Nacionalni center za farmakovigilanco,

Slovenčeva ulica 22,

SI-1000 Ljubljana,

Tel: +386 (0)8 2000 500,

Faks: +386 (0)8 2000 510,

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si,

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki dabigatraneteksilata, ki so večji od priporočenega odmerka, povečajo nevarnost krvavitve.

Pri sumu na preveliko odmerjanje lahko s koagulacijskimi testi določimo tveganje krvavitve (glejte poglavji 4.4 in 5.1). S kalibriranim kvantitativnim testom dTT ali ponovljenimi meritvami dTT lahko napovemo čas, v katerem bo dosežena določena raven dabigatrana (glejte poglavje 5.1), tudi po uvajanju dodatnih ukrepov, na primer dialize.

Pri prekomerni antikoagulaciji je včasih treba zdravljenje z dabigatraneteksilatom prekiniti. Ker se dabigatran pretežno izloča preko ledvic, moramo vzdrževati ustrezno diurezo. Zaradi majhne vezave na beljakovine je dabigatran mogoče dializirati, vendar je le malo kliničnih izkušenj, ki bi kazale na tovrstno uporabnost v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.2).

Ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

Pri zapletih zaradi krvavitve moramo zdravljenje z dabigatraneteksilatom prekiniti in ugotoviti njen izvor. Glede na klinično situacijo naj zdravnik, ki je zdravilo predpisal, uvede ustrezno podporno zdravljenje, kot je kirurška hemostaza in nadomeščanje krvnega volumna.

V razmerah, ko je potrebno hitro izničenje antikoagulacijskega učinka dabigatrana, je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina (idarucizumab), ki deluje kot antagonist farmakodinamičnih učinkov dabigatrana. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Uporabiti je možno koncentrate koagulacijskih faktorjev (aktivirane ali neaktivirane) ali rekombinantni faktor VIIa. Na voljo je nekaj eksperimentalnih podatkov, ki kažejo na možen pomen teh zdravil pri odpravi antikoagulacijskega učinka dabigatrana, zelo malo podatkov pa je o njihovi uporabnosti v klinični rabi in možnem tveganju povratne trombembolije. Po dajanju predlaganih koncentratov koagulacijskih faktorjev so lahko preskusi koagulacije nezanesljivi. Izvide preskusov je treba razlagati previdno. Kadar se pojavi trombocitopenija ali če je bolnik prejel dolgodelujoče antitrombotike, je treba presoditi tudi o uporabi trombocitnih koncentratov. Vse ukrepe simptomatičnega zdravljenja je treba uvajati po zdravnikovi presoji.

Glede na lokalne možnosti se je treba pri pojavu večje krvavitve posvetovati s specialistom za koagulacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, direktni zaviralci trombina, oznaka ATC: B01AE07

Mehanizem delovanja

Dabigatraneteksilat je predzdravilo v obliki majhne molekule, ki je brez farmakološkega učinka. Po peroralnem jemanju se hitro absorbira in pretvori v dabigatran s hidrolizo v plazmi in jetrih, ki jo katalizira esteraza. Dabigatran je močen, kompetitiven, reverzibilen direktni zaviralec trombina in glavna učinkovina v plazmi.

Ker omogoča trombin (serinska proteaza) med koagulacijsko kaskado pretvorbo fibrinogena v fibrin, njegovo zaviranje prepreči razvoj tromba. Dabigatran zavira prosti trombin, na fibrin vezani trombin in agregacijo trombocitov, ki jo povzroča trombin.

Farmakodinamični učinki

Študije na živalih *in vivo* ter *ex vivo* so na različnih živalskih modelih tromboze pokazale, da delujeta dabigatran po intravenskem in dabigatraneteksilat po peroralnem vnosu antitrombotično in antikoagulacijsko.

Študije faze II so pokazale, da je med plazemsko koncentracijo dabigatrana in stopnjo antikoagulacijskega učinka jasna korelacija. Dabigatran podaljša trombinski čas (TT – thrombin time), EKT in aPTČ.

Kalibrirani kvantitativni razredčitveni preskus za določanje trombinskega časa (dTT) daje oceno koncentracije dabigatrana v plazmi, ki jo lahko primerjamo s tovrstnimi pričakovanimi vrednostmi. Če je koncentracija dabigatrana pri kalibriranem preskusu dTT na meji ali pod mejo merljivosti, je treba presoditi o uporabi dodatnega koagulacijskega preskusa, na primer TT, EKT ali aPTČ.

EKT je lahko neposredno merilo aktivnosti neposrednih zaviralcev trombina.

Preskus za določanje aPTČ je zelo dostopen in daje približno oceno jakosti dabigatranovega antikoagulacijskega učinka. Toda občutljivost tega preskusa je omejena, zato zlasti pri velikih koncentracijah dabigatrana ni primeren za natančno količinsko določanje antikoagulacijskega učinka. Čeprav je treba visoke vrednosti aPTČ razlagati previdno, kaže visoka vrednost aPTČ pri bolniku na antikoagulacijo.

Na splošno lahko predvidevamo, da opisana merila antikoagulacijskega delovanja kažejo raven dabigatrana in da jih je možno uporabiti kot vodilo pri ocenjevanju tveganja krvavitve. Pri tem sicer velja, da je preseganje 90. percentila najnižjih ravni dabigatrana ali vrednosti preskusa koagulacije, kot je aPTČ, takrat ko so najnižje (za mejne vrednosti aPTČ glejte poglavje 4.4, preglednica 4), povezano s povečanim tveganjem krvavitve.

Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji

Geometrična sredina največje koncentracije dabigatrana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (po 3. dnevu), izmerjene 2 uri po dajanju 220 mg dabigatraneteksilata, je bila 70,8 ng/ml, njen razpon pa je bil 35,2 do 162 ng/ml (25. do 75. percentil). Geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, izmerjene ob koncu odmernega intervala (tj. 24 ur po odmerku 220 mg dabigatrana), je bila povprečno 22,0 ng/ml, njen razpon pa je bil 13,0 do 35,7 ng/ml (od 25. do 75. percentila).

V namenski študiji, ki je zajela samo bolnike z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina CrCl 30 do 50 ml/min), zdravljene z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg na dan, je povprečna

geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, izmerjene ob koncu odmernega intervala, znašala 47,5 ng/ml, v razponu od 29,6 do 72,2 ng/ml (v razponu od 25. do 75. percentila).

Pri bolnikih, ki so za preprečitev venske trombembolije po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena prejeli 220 mg dabigatraneteksilata enkrat na dan, je bil:

- 90. percentil koncentracij dabigatrana v plazmi 67 ng/ml, izmerjen pri najmanjši vrednosti (20 do 28 ur po prejšnjem odmerku) (glejte poglavji 4.4 in 4.9);
- 90. percentil aPTČ pri najmanjši vrednosti (20 do 28 ur po prejšnjem odmerku) 51 sekund, kar naj bi bila 1,3-kratna zgornja meja normalne vrednosti.

EKT niso merili bolnikom, ki so prejeli za preprečitev venske trombembolije po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena po 220 mg dabigatraneteksilata na dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Etnična pripadnost

Med belci, Afroameričani, hispani, Japonci in Kitajci ni bilo klinično pomembnih razlik.

Klinična preskušanja pri profilaksi VTE po operativni vstavitvi večjega umetnega sklepa

V dveh velikih, randomiziranih, dvojno slepih preskušanjih za potrditev odmerka z vzporednima skupinama so bolniki po večji načrtovani ortopedski operaciji (v prvem preskušanju po vstavitvi umetnega kolena in v drugem umetnega kolka) prejeli 75 mg ali 110 mg dabigatraneteksilata 1 do 4 ure po posegu in nato 150 mg ali 220 mg enkrat na dan ob zagotovljeni hemostazi, ali enoksaparini po 40 mg na dan pred operacijo in nato vsak dan po njej.

V preskušanju RE-MODEL (vstavitev umetnega kolena) je zdravljenje trajalo 6 do 10 dni, v preskušanju RE-NOVATE (vstavitev umetnega kolka) pa 28 do 35 dni. Skupno število zdravljenih bolnikov je bilo 2076 (koleno) oziroma 3494 (kolka).

V obeh študijah je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz opazovanih dogodkov, in sicer vsi venski trombembolični dogodki (tudi pljučna embolija (PE), proksimalna in distalna globoka venska tromboza (GVT), simptomatska ali nesimptomatska, odkrita med rutinsko venografijo) in umrljivost iz vseh vzrokov. Sekundarni opazovani dogodek, ki velja za klinično pomembnejšega, je bil sestavljen iz opazovanih dogodkov, in sicer večji venski trombembolični dogodek (tudi pljučna embolija in proksimalna globoka venska tromboza, simptomatska ali nesimptomatska, odkrita med rutinsko venografijo) in umrljivost, povezana z venskim trombemboličnim dogodkom.

Izsledki obeh študij so pokazali, da antitrombotični učinek 220 mg in 150 mg dabigatraneteksilata ni statistično manjši od učinka enoksaparina, če upoštevamo skupno pojavnost trombemboličnih dogodkov in umrljivost iz vseh vzrokov. Točkovna ocena pogostnosti večjih trombemboličnih dogodkov in umrljivosti v povezavi s trombemboličnim dogodkom je bila za odmerek 150 mg nekoliko slabša kot pri enoksaparinu (preglednica 13). Pri odmerku 220 mg so bili izidi boljši, saj je bila točkovna ocena za večje trombembolične dogodke nekoliko boljša kot pri enoksaparinu (preglednica 13).

Srednja starost populacije bolnikov v študijah je bila > 65 let.

V kliničnih študijah faze III se podatki o učinkovitosti in varnosti pri moških in ženskah niso razlikovali.

V populaciji bolnikov v študijah RE-MODEL in RE-NOVATE (5539 zdravljenih bolnikov) je imelo 51 % bolnikov sočasno hipertenzijo, 9 % sladkorno bolezen, 9 % koronarno arterijsko bolezen in 20 % vensko insuficienco v anamnezi. Nobena od naštetih bolezni ni vplivala na učinkovitost dabigatrana pri preprečevanju venskih trombemboličnih dogodkov ali stopnjo krvavitve.

Podatki o venskih trombemboličnih dogodkih in z njimi povezani umrljivosti so bili homogeni glede na primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti. Navedeni so v preglednici 13.

Podatki o opazovanem dogodku skupna pogostnost venskih trombemboličnih dogodkov in umrljivost iz vseh vzrokov so navedeni v preglednici 14.

Podatki o opazovanem dogodku večje krvavitve so v preglednici 15.

Preglednica 13: Analiza hujše VTE in z VTE povezane umrljivosti med zdravljenjem v študijah na področju ortopedske kirurgije RE-NOVATE in RE-MODEL

Študija	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kolk)			
N	909	888	917
Pojavnost (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Razmerje tveganja glede na enoksaparin	0,78	1,09	
95 % IZ	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (koleno)			
N	506	527	511
Pojavnost (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Razmerje tveganja glede na enoksaparin	0,73	1,08	
95 % IZ	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Preglednica 14: Analiza skupne pogostnosti venskih trombemboličnih dogodkov in umrljivosti iz vseh vzrokov med zdravljenjem v študijah na področju ortopedske kirurgije RE-NOVATE in RE-MODEL

Študija	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kolk)			
N	880	874	897
Pojavnost (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Razmerje tveganja glede na enoksaparin	0,9	1,28	
95 % IZ	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (koleno)			
N	503	526	512
Pojavnost (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Razmerje tveganja glede na enoksaparin	0,97	1,07	
95 % IZ	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Preglednica 15: Večji dogodki s krvavitvijo pri zdravljenju v študijah RE-MODEL in RE-NOVATE

Študija	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kolk)			
Zdravljeni bolniki N	1146	1163	1154

Število večjih dogodkov s krvavitvijo N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koleno)			
Zdravljeni bolniki N	679	703	694
Število večjih dogodkov s krvavitvijo N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Klinične študije o preprečevanju trombembolije pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami

V študiji II. faze so dabigatraneteksilat in varfarin preverili pri skupno 252 bolnikih z nedavno operativno vstavitvijo umetne srčne zaklopke (med bivanjem v bolnišnici) in pri bolnikih, ki so jim umetno srčno zaklopko vstavili pred več kot tremi meseci. V primerjavi z varfarinom so pri dabigatraneteksilatu opazili več trombemboličnih dogodkov (predvsem možganskih kapi in simptomatskih/asimptomatskih tromboz povezanih z vstavitvijo umetne zaklopke) in krvavitev. Pri bolnikih v zgodnjem pooperativnem obdobju so pri večjih krvavitvah prevladovali hemoragični perikardialni izlivi, zlasti pri bolnikih, ki so dabigatraneteksilat začeli uporabljati zgodaj (to je 3. dan) po operativni vstavitvi umetne srčne zaklopke (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Klinična preskušanja pri profilaksi VTE po operativni vstavitvi večjega umetnega sklepa

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z dabigatraneteksilatom za vse podskupine pediatrične populacije za trombembolične dogodke za indikacijo primarno preprečevanje VTE pri bolnikih po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena (za podatek o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih

Študijo DIVERSITY so izvedli, da bi dokazali učinkovitost in varnost dabigatraneteksilata v primerjavi s standardno nego (SN) za zdravljenje VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Študija je bila zasnovana kot odprta, randomizirana študija neinferiornosti s paralelnimi skupinami. Vključene bolnike so randomizirali po shemi 2 : 1, bodisi v skupino, ki je prejela dabigatraneteksilat v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina) (odmerki so bili prilagojeni glede na starost in telesno maso), bodisi SN z nizkomolekularnimi heparini (NMH) ali antagonisti vitamina K ali fondaparinuksom (1 bolnik, star 12 let). Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen opazovani dogodek bolnikov s popolno raztopitvijo tromba, odsotnostjo ponovitve VTE in odsotnostjo umrljivosti, povezane z VTE. Merila za izključitev so vključevala aktivni meningitis, encefalitis in znotrajlobanjski absces. Skupno so randomizirali 267 bolnikov. Od teh se je 176 bolnikov zdravilo z dabigatraneteksilatom in 90 bolnikov v skladu s SN (1 randomiziran bolnik se ni zdravil). 168 bolnikov je bilo starih od 12 do manj kot 18 let, 64 bolnikov od 2 do manj kot 12 let, 35 bolnikov pa je bilo mlajših od 2 let. Od 267 randomiziranih bolnikov je 81 bolnikov (45,8 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in 38 bolnikov (42,2 %) v skupini, ki je prejela SN, izpolnjevalo merila za sestavljeni primarni opazovani dogodek (popolna raztopitev tromba, odsotnost ponovitve VTE in odsotnost umrljivosti, povezane z VTE). Zadevna razlika v stopnjah je pokazala neinferiornost dabigatraneteksilata v primerjavi s SN. Skladne rezultate so na splošno opazili tudi v podskupinah: ni bilo pomembnih razlik pri učinku zdravljenja v podskupinah glede na starost, spol, regijo in prisotnost določenih dejavnikov tveganja. V 3 različnih starostnih podskupinah je bil delež bolnikov, ki so dosegli primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti, v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, 13/22 (59,1 %) pri bolnikih od rojstva do starosti < 2 leti, 21/43 (48,8 %) pri bolnikih, starih od 2 do < 12 let, in 47/112 (42,0 %) pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let, v skupini, ki

je prejela SN, pa 7/13 (53,8 %) pri bolnikih od rojstva do starosti < 2 leti, 12/21 (57,1 %) pri bolnikih, starih od 2 do < 12 let, in 19/56 (33,9 %) pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let.

O ocenjenih večjih krvavitvah so poročali pri 4 bolnikih (2,3 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 2 bolnikih (2,2 %) v skupini, ki je prejela SN. V časih do prve večje krvavitve ni bilo statistično pomembne razlike. Pri 38 bolnikih (21,6 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in 22 bolnikih (24,4 %) v skupini, ki je prejela SN, se je pojavila ocenjena krvavitev katere koli kategorije, večina pa je bila kategorizirana kot manjša krvavitev. O sestavljenem opazovanem dogodku ocenjene večje krvavitve (VK) ali klinično pomembne ne-večje (KPNV) krvavitve (med zdravljenjem) so poročali pri 6 bolnikih (3,4 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 3 bolnikih (3,3 %) v skupini, ki je prejela SN.

Odprto, prospektivno, kohortno, multicentrično študijo faze III z eno skupino za oceno varnosti (1160.108) so izvedli, da bi ocenili varnost dabigatraneteksilata pri preprečevanju ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Vključitev v študijo je bila dovoljena bolnikom, ki so potrebovali nadaljnjo antikoagulacijo zaradi prisotnosti kliničnega dejavnika tveganja po dokončanju začetnega zdravljenja za potrjeno VTE (ki je trajalo vsaj 3 mesece) ali po zaključku študije DIVERSITY. Bolniki, ki so izpolnjevali merila za vključitev, so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina), dokler ni bil klinični dejavnik tveganja odpravljen ali do največ 12 mesecev. Primarni opazovani dogodki študije so vključevali ponovitev VTE, večje in manjše krvavitve ter umrljivost (skupno in povezano s trombotičnimi ali trombemboličnimi dogodki) po 6 in 12 mesecih. Izide je ocenila neodvisna zakrita komisija za vrednotenje. Skupno je bilo v študijo vključenih 214 bolnikov; od teh je bilo 162 bolnikov v 1. starostni skupini (od 12 do manj kot 18 let), 43 bolnikov je bilo v 2. starostni skupini (od 2 do manj kot 12 let), 9 pa jih je bilo v 3. starostni skupini (od rojstva do manj kot 2 leti). Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih po začetku zdravljenja pojavila z oceno potrjena ponovitev VTE.

O z oceno potrjenih krvavitvah med zdravljenjem so v prvih 12 mesecih poročali pri 48 bolnikih (22,5 %). Večina krvavitev je bila manjših. Pri 3 bolnikih (1,4 %) se je v prvih 12 mesecih pojavila z oceno potrjena večja krvavitev. Pri 3 bolnikih (1,4 %) so v prvih 12 mesecih poročali o z oceno potrjeni krvavitvi KPNV. Pojavila se ni nobena smrt med zdravljenjem. Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih pojavil potrombotični sindrom (PTS) ali poslabšanje PTS.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se dabigatraneteksilat hitro in povsem pretvori v dabigatran, ki je aktivna oblika zdravila v plazmi. Cepitev predzdravila dabigatraneteksilata s hidrolizo, ki jo katalizira esteraza, v aktivno učinkovino dabigatran, je prevladujoča presnovna reakcija. Absolutna biološka uporabnost dabigatrana je bila po peroralni uporabi dabigatraneteksilata približno 6,5 %.

Po peroralni uporabi dabigatraneteksilata pri zdravih prostovoljcih je za farmakokinetiko dabigatrana v plazmi značilno hitro povečanje njegove koncentracije v plazmi – C_{max} doseže med 0,5 in 2,0 ure po aplikaciji.

Absorpcija

Študija, v kateri so ocenjevali pooperativno absorpcijo dabigatraneteksilata, je 1 do 3 ure po operaciji pokazala razmeroma počasno absorpcijo v primerjavi s podatki za zdrave prostovoljce; profil koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa pa je bil enakomeren in brez vrhov koncentracij v plazmi. Koncentracije v plazmi so največje 6 ur po aplikaciji v pooperativnem obdobju, kar je posledica pridruženih dejavnikov, kot so anestezija, pareza prebavil in kirurški učinki in ni povezano s peroralno obliko zdravila. Naslednja študija pa je pokazala, da je absorpcija običajno upočasnjena in zakasnjena le na dan operacije. Naslednje dni se dabigatran hitro absorbira in doseže največje koncentracije v plazmi 2 uri po aplikaciji zdravila.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost dabigatraneteksilata, toda za 2 uri podaljša čas do največje koncentracije v plazmi.

Vrednosti C_{max} in AUC sta bili sorazmerni z velikostjo odmerka.

Pri peroralnem jemanju se lahko biološka uporabnost po enkratnem odmerku poveča za 75 %, v stanju dinamičnega ravnovesja pa za 37 %, v primerjavi z referenčno kapsulo, ko pelete jemljemo brez ovoja iz hidrokspipropilmetilceluloze (HPMC). Da ne bi prišlo do nenamernega povečanja biološke uporabnosti dabigatraneteksilata, morajo biti kapsule z ovojem iz HPMC v klinični rabi vedno neoporečne (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Opazili so, da je pri človeku vezava dabigatrana na beljakovine v plazmi majhna (34 do 35 %) in neodvisna od koncentracije. Volumen porazdelitve dabigatrana, ki je 60 do 70 l, je bil večji od volumna skupne vode v telesu, kar kaže na zmerno porazdelitev dabigatrana v tkivih.

Biotransformacija

Presnavljanje in izločanje dabigatrana so raziskovali po enkratnem intravenskem odmerku radioaktivno označenega dabigatrana pri zdravih moških. Po intravenskem odmerku se je radioaktivno označen dabigatran pretežno izločal s sečem (85 %). Z blatom se je izločilo 6 % odmerka. Skupno se je 88 do 94 % radioaktivnega odmerka izločilo v 168 urah po odmerku.

Dabigatran se konjugira, pri čemer nastanejo farmakološko aktivni acilglukuronidi. Poznamo štiri pozicijske izomere: 1-O-, 2-O-, 3-O- in 4-O-acilglukuronid, od katerih je delež vsakega manjši od 10 % skupnega dabigatrana v plazmi. Sledi drugih presnovkov so odkrili le z visoko občutljivimi analitičnimi metodami. Dabigatran se pretežno izloča v nespremenjeni obliki s sečem, in sicer s hitrostjo približno 100 ml/min, kar ustreza hitrosti glomerulne filtracije.

Izločanje

Pri zdravih, starejših preizkušancih je plazemska koncentracija dabigatrana pokazala dvoeksponentno zmanjšanje s srednjo končno razpolovno dobo 11 ur. Po več odmerkih je bila končna razpolovna doba približno 12 do 14 ur. Razpolovna doba ni odvisna od velikosti odmerka. Pri okvarjenem delovanju ledvic je razpolovna doba podaljšana, kot je navedeno v preglednici 16.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična insuficienca

V študijah faze I je izpostavljenost (AUC) dabigatranu po peroralni uporabi dabigatraneteksilata pri odraslih prostovoljcih z zmerno ledvično insuficienco (CrCl med 30 in 50 ml/min) približno 2,7-krat večja kot pri osebah brez ledvične insuficienca.

Pri majhnem številu odraslih prostovoljcev s hudo ledvično insuficienco (CrCl 10 do 30 ml/min) je bila izpostavljenost (AUC) dabigatranu približno 6-krat večja in njegova razpolovna doba približno 2-krat daljša kot v populaciji brez ledvične insuficienca (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Preglednica 16: Razpolovna doba skupnega dabigatrana pri zdravih preizkušancih in preizkušancih z okvarjenim delovanjem ledvic

hitrost glomerulne filtracije (CrCl) [ml/min]	geometrična sredina (gCV%; razpon) razpolovna doba [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)

Poleg tega je bila izpostavljenost dabigatranu (pri najnižji in najvišji vrednosti) ocenjena v prospektivni odprti randomizirani farmakokinetični študiji pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf) s hudo okvaro ledvic (opredeljeno kot očistek kreatinina [CrCl] 15-30 ml/min), ki so prejeli 75 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan.

Pri takšnem režimu zdravljenja je geometrična srednja vrednost najnižje koncentracije, ki je izmerjena tik pred dajanjem naslednjega odmerka, 155 ng/ml (gCV 76,9 %) in geometrična srednja vrednost najvišje koncentracije, ki je izmerjena dve uri po uporabi zadnjega odmerka, 202 ng/ml (gCV 70,6 %).

Očistek dabigatrana med hemodializo so proučevali pri 7 odraslih bolnikih s končnim stadijem ledvične bolezni in brez atrijske fibrilacije. Hitrost pretoka dializata je bila 700 ml/min, dializa je trajala štiri ure, hitrost pretoka krvi pa je bila 200 ml/min ali 350 do 390 ml/min. Dializa je odstranila 50 % do 60 % koncentracije dabigatrana. Količina snovi, ki se izloči med dializo, je sorazmerna hitrosti pretoka krvi vse do hitrosti pretoka krvi 300 ml/min. Antikoagulacijsko delovanje dabigatrana se je manjšalo z manjšanjem njegovih koncentracij v plazmi, na farmakokinetično/farmakodinamično razmerje pa postopek ni vplival.

Starejši bolniki

Specifične farmakokinetične študije faze I pri starejših osebah so pokazale 40- do 60-odstotno povečanje AUC in več kot 25-odstotno povečanje C_{max} v primerjavi z mladimi osebami.

Vpliv starosti na izpostavljenost dabigatranu so potrdili v študiji RE-LY, v kateri so bile najmanjše koncentracije pri 75 let starih preizkušancih in starejših za 31 % večje, pri mlajših od 65 let pa za 22 % manjše kot pri tistih med 65. in 75. letom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

Pri 12 odraslih osebah z zmerno jetrno insuficienco (Child-Pugh B) niso zasledili spremembe pri izpostavljenosti dabigatranu v primerjavi z 12 kontrolnimi osebami (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Telesna masa

Najmanjše koncentracije dabigatrana so dosegli odrasli bolniki s telesno maso nad 100 kg, in sicer za približno 20 % manjše kot pri bolnikih s telesno maso 50 do 100 kg. Večina (80,8 %) preizkušancev je imela telesno maso med ≥ 50 in < 100 kg. Med temi niso ugotovili jasno izraženih razlik (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za odrasle bolnike s telesno maso 50 kg ali manj je na voljo malo kliničnih podatkov.

Spol

Izpostavljenost učinkovini v študijah o preprečevanju VTE je bila približno 40 % do 50 % večja pri bolnicah, prilaganja odmerka pa ne priporočajo.

Etnični izvor

Pri belcih, Afroameričanih, hispanih, Japoncih in Kitajcih niso ugotovili medetničnih razlik v dabigatranovi farmakokinetiki in farmakodinamiki.

Pediatrična populacija

Pri peroralnem dajanju dabigatraneteksilata v skladu z algoritmom za odmerjanje, določenim s protokolom, je bila izpostavljenost v razponu, opaženem pri odraslih z GVT/PE. Na podlagi združene analize farmakokinetičnih podatkov iz študij DIVERSITY in 1160.108 je bila opažena geometrična sredina najmanjše izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih z VTE 53,9 ng/ml pri starosti od 0 do < 2 let, 63,0 ng/ml pri starosti od 2 do < 12 let in 99,1 ng/ml pri starosti od 12 do < 18 let.

Farmakokinetične interakcije

Študije interakcij *in vitro* niso pokazale zaviranja ali indukcije glavnih izoenzimov citokroma P450. To so potrdile študije *in vivo* pri zdravih prostovoljcih, pri katerih ni bilo nikakršnih interakcij zdravila z naslednjimi učinkovinami: atorvastatinom (CYP3A4), digoksinom (interakcija s prenašalcem P-gp) in diklofenakom (CYP2C9).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakologije varnosti, toksičnosti ponavljajočih odmerkov in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Učinki, ki so jih zasledili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, so bili posledica prekomernega farmakodinamičnega učinka dabigatrana.

Učinek na plodnost samic se je pokazal v obliki manjšega števila implantacij in večje predimplantacijske izgube po odmerku 70 mg/kg (5-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi). Pri odmerkih, ki so bili toksični za samice (5- do 10-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi), so pri podganah in kuncih zasledili manjšo telesno maso zarodkov in manjšo viabilnost ter pogostejše spremembe plodov. Študija o obdobju pred porodom in po njem je odkrila povečano umrljivost plodov po odmerkih, ki so bili toksični za samice (odmerkih, pri katerih je izpostavljenost zdravilu v plazmi 4-krat večja kot pri bolnikih).

V študiji toksičnosti pri mladičih, izvedeni na podganah Han Wistar, je bila umrljivost povezana s krvavitvami pri podobnih stopnjah izpostavljenosti, pri katerih so krvavitve opazili pri odraslih živalih. Tako pri odraslih podganah kot pri mladičih je umrljivost verjetno povezana s pretirano farmakološko aktivnostjo dabigatrana v povezavi z uporabo mehanskih sil med odmerjanjem in ravnanjem. Podatki študije toksičnosti pri mladičih niso pokazali niti povečane občutljivosti glede toksičnosti niti kakršne koli toksičnosti, specifične za mladiče živali.

V doživljenjskih toksikoloških študijah pri podganah in miših niti pri dajanju največjih odmerkov do 200 mg/kg ni bilo znakov možnih tumorogenih učinkov dabigatrana.

Dabigatran, aktivni del dabigatraneteksilata mesilata, je obstojen v okolju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

vinska kislina
hipromeloza (E464)
smukec
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)

Črno tiskarsko črnilo

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
kalijev hidroksid (E525)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot in platenka

3 leta

Platenka

Po prvem odprtju: 60 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot in platenka

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje s pretisnimi omoti iz Opa/Alu/sušilnega sredstva PE-Alu/PE, ki vsebuje 10, 30, 60, 100, 180 ali 200 trdih kapsul.

Pakiranje s pretisnimi omoti iz Opa/Alu/sušilnega sredstva PE-Alu/PE, ki vsebuje 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 100 x 1, 180 x 1 ali 200 x 1 trdo kapsulo v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Skupno pakiranje, ki vsebuje 3 pakiranja po 60 x 1 trdo kapsulo (180 trdih kapsul) v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, iz Opa/Alu/sušilnega sredstva PE-Alu/PE.

Skupno pakiranje, ki vsebuje 2 pakiranja po 50 x 1 trdo kapsulo (100 trdih kapsul) v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, iz Opa/Alu/sušilnega sredstva PE-Alu/PE.

To zdravilo je na voljo tudi v polipropilenski platenki s sušilnim sredstvom, ki je zaprta z za otroke varnim polipropilenskim navojnim pokrovčkom. Vsebuje 60 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03052/001-017

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 11. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 8. 2023