

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Daxanlo 150 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki dabigatraneteksilat mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Pokrovček kapsule je modre barve, telo kapsule je bele do skoraj bele barve z vzdolžno natisnjeno črno oznako 150. Kapsula vsebuje rumenkasto bele do svetlo rumene pelete. Velikost kapsule: 0, podaljšana, dolžina približno 24 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVA) in enim ali več izmed dejavnikov tveganja, kot so predhodna možganska kap ali prehodni ishemični napad (TIA), starost ≥ 75 let, srčno popuščanje (stopnja \geq II po razvrstitvi Newyorške zveze za srce (NYHA)), sladkorna bolezen, hipertenzija.

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih.

Zdravljenje venskih tromboemboličnih dogodkov (VTE) in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti.

Za farmacevtske oblike, primerne glede na starost, glejte poglavje 4.2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kapsule zdravila Daxanlo se lahko uporabljajo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali več, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Za zdravljenje otrok, mlajših od 8 let, so na voljo druge farmacevtske oblike, primerne za to starost.

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.

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVA in enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)

Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (GVT/PE)

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Priporočeni odmerki dabigatraneteksilata pri indikacijah SPAF, GVT in PE so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila o odmerjanju za SPAF, GVT in PE

	Priporočilo o odmerjanju
Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)	300 mg dabigatraneteksilata, in sicer kot eno kapsulo po 150 mg, dvakrat na dan
Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (GVT/PE)	300 mg dabigatraneteksilata, in sicer kot eno kapsulo po 150 mg, dvakrat na dan, po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki naj traja najmanj 5 dni
<i>Priporočeno zmanjšanje odmerka</i>	
Bolniki, stari ≥ 80 let	Dnevni odmerek 220 mg dabigatraneteksilata, in sicer kot eno kapsulo po 110 mg, dvakrat na dan
Bolniki, ki sočasno prejemajo verapamil	
<i>Razmislek o zmanjšanju odmerka</i>	
Bolniki, stari od 75 do 80 let	Dnevni odmerek dabigatraneteksilata 300 mg ali 220 mg je treba izbrati glede na individualno oceno tveganja trombembolije in tveganja za krvavitev
Bolniki z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek (CrCl) 30–50 ml/min)	
Bolniki z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom	
Drugi bolniki s povečanim tveganjem za krvavitev	

Priporočilo o uporabi 220 mg dabigatraneteksilata pri GVT/PE, ki ga bolnik vzame kot eno kapsulo po 110 mg dvakrat na dan, temelji na farmakokinetičnih in farmakodinamičnih analizah in v takšnih kliničnih razmerah še ni raziskano. Glejte spodaj in poglavja 4.4, 4.5, 5.1 in 5.2.

Bolnike je treba poučiti, da se morajo v primeru neprenašanja dabigatraneteksilata nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom, ki jim bo zdravilo zamenjal s sprejemljivim alternativnim zdravljenjem za preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov ob sočasni atrijski fibrilaciji ali pri GVT/PE.

Ocena delovanja ledvic pred in med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom

Vsi bolniki in zlasti starejši (> 75 let), ker je ledvična okvara 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 ledvično okvaro (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).

Dodatne zahteve pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro in starejših od 75 let:

- Med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom je treba oceniti delovanje ledvic najmanj enkrat letno ali po potrebi pogosteje v nekaterih kliničnih razmerah, v katerih bi se lahko zmanjšalo ali poslabšalo (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in v primeru sočasne uporabe nekaterih zdravil).

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

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Trajanje uporabe

Trajanje uporabe dabigatraneteksilata pri indikacijah SPAF, GVT in PE je navedeno v preglednici 2.

Preglednica 2: Trajanje uporabe za SPAF in GVT/PE

Indikacija	Trajanje uporabe
SPAF	Zdravljenje je treba nadaljevati dolgoročno.
GVT/PE	Trajanje zdravljenja je treba po skrbni presoji med koristijo zdravljenja in tveganjem za krvavitev individualno prilagoditi (glejte poglavje 4.4). Kratkotrajno zdravljenje (najmanj 3 mesece) mora temeljiti na prehodnih dejavnih tveganja (kot so nedavna operacija, poškodba, imobilizacija), dolgotrajnejše pa na trajnih dejavnih tveganja ali idiopatični GVT ali PE.

Izpuščeni odmerki

Pozabljeni odmerek dabigatraneteksilata lahko bolnik vzame še do 6 ur pred naslednjim odmerkom. Ko manjka do naslednjega rednega odmerka 6 ur ali manj, je treba pozabljeni odmerek izpustiti.

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 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:

Začetek zdravljenja z antagonistom vitamina K je treba določiti na podlagi CrCl:

- CrCl \geq 50 ml/min, zdravljenje z antagonistom vitamina K je treba začeti 3 dni pred ukinitvijo dabigatraneteksilata;
- CrCl \geq 30- < 50 ml/min, zdravljenje z antagonistom vitamina K je treba začeti 2 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.

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kardioverzija (SPAF)

Bolniki lahko med kardioverzijo nadaljujejo jemanje dabigatraneteksilata.

Kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije (SPAF)

Kateterska ablacija je mogoča pri bolnikih, ki jemljejo 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan. Zdravljenja z dabigatraneteksilatoma ni treba prekinjati (glejte poglavje 5.1).

Perkutana koronarna intervencija (PKI) z vstavitvijo žilne opornice (SPAF)

Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so imeli PKI z vstavitvijo žilne opornice, se lahko zdravijo z dabigatraneteksilatoma v kombinaciji z antitrombotiki, ko je dosežena hemostaza (glejte poglavje 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Za spremembe odmerkov pri tej skupini bolnikov glejte preglednico 1 zgoraj.

Bolniki s povečanim tveganjem za krvavitve

Bolnike s povečanim tveganjem za krvavitve (glejte poglavja 4.4, 4.5, 5.1 in 5.2) je treba natančno spremljati (da bi odkrili znake krvavitve ali anemije). O prilagoditvi odmerka se odloči zdravnik na podlagi ocene med možno koristjo in tveganjem tega zdravljenja pri posameznem bolniku (glejte preglednico 1 zgoraj). Pri odkrivanju bolnikov s povečanim tveganjem za krvavitve zaradi povečane izpostavljenosti dabigatranu je lahko v pomoč koagulacijski test (glejte poglavje 4.4). Če je izpostavljenost dabigatranu pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve povečana, je zanje priporočen zmanjšan odmerek 220 mg, to je ena kapsula po 110 mg dvakrat na dan. Če se pojavi klinično pomembna krvavitev, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom je treba zaradi povečanega tveganja za večje krvavitve v prebavilih presoditi o zmanjšanju odmerka (glejte preglednico 1 zgoraj in poglavje 4.4).

Ledvična okvara

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

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($\text{CrCl} 50\text{--}80 \text{ ml/min}$) prilagajanje odmerka ni potrebno. Priporočeni odmerek dabigatraneteksilata za bolnike z zmerno ledvično okvaro ($\text{CrCl} 30\text{--}50 \text{ ml/min}$) je prav tako 300 mg, to je po eno kapsulo po 150 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve je treba presoditi o zmanjšanju odmerka dabigatraneteksilata na 220 mg, po eno kapsulo po 110 mg dvakrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Za bolnike z ledvično okvaro priporočajo natančen klinični nadzor.

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

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Odmerka za sočasno uporabo z amjodaronom ali kinidinom ni treba prilagoditi (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte preglednico 1 zgoraj in poglavji 4.4 in 4.5). V tem primeru je treba jemati dabigatraneteksilat in verapamil hkrati.

Telesna masa

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2), toda priporočamo natančno klinično spremljanje pri bolnikih s telesno maso < 50 kg (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 preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF.

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 3. 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 3: 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

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 3.

V nekaterih kliničnih razmerah, ko obstaja sum, da bi se lahko delovanje ledvic zmanjšalo ali poslabšalo (npr. 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 odmek dabigatraneteksilata lahko bolnik vzame še do 6 ur pred naslednjim odmerkom.

Ko manjka do naslednjega rednega odmerka 6 ur ali manj, je treba pozabljeni odmek 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:

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda ledvična okvara ($CrCl < 30$ 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. nefrakcioniranim 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 krvavitve

Dabigatraneteksilat je treba previdno uporabljati pri stanjih s povečanim tveganjem za krvavitve 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).

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V kliničnih preskušanjih je bila uporaba dabigatraneteksilata povezana z večjim odstotkom večjih krvavitev v prebavilih. Povečano tveganje so opazili pri starejših (≥ 75 let) pri odmerjanju 150 mg dvakrat na dan. Nadaljnji dejavniki tveganja (glejte tudi preglednico 4) so tudi sočasno zdravljenje z zaviralci agregacije trombocitov, kot sta klopidoogrel in acetilsalicilna kislina (ASK), ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR) in prisotnost ezofagitisa, gastritisa ali gastroezofagealnega refluksa.

Dejavniki tveganja

V preglednici 4 so povzeti dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev.

Preglednica 4: Dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev

	Dejavnik tveganja
Farmakodinamični in kinetični dejavniki	Starost ≥ 75 let
Dejavniki, ki povečajo raven dabigatrana v plazmi	<p><u>Glavni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmerna ledvična okvara pri odraslih bolnikih (30-50 ml/min CrCl) - močni zaviralci P-gp (glejte poglavji 4.3 in 4.5) - 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 klopidoogrel - NSAR - SSRI ali SNRI - druga zdravila, ki lahko povzročijo motnje hemostaze
Bolezni/postopki, ki povečujejo tveganje za krvavitev	<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 krvavitev (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

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 tveganja za krvavitev.

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

Natančen kliničen nadzor

Za odkrivanje znakov krvavitve ali anemije, priporočamo pozorno spremljanje ves čas zdravljenja, še zlasti pri kombinaciji dejavnikov tveganja (glejte preglednico 4 zgoraj). 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).

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

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

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

Uporaba zaviralcev protonске črpalke

Za preprečevanje krvavitve iz prebavil je smotno presoditi o uporabi zaviralca protonске črpalke. V primeru pediatričnih bolnikov je treba upoštevati lokalna priporočila iz informacij o zdravilu za zaviralce protonске 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 dabigatraneteksilatom, je izid določanja mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – international normalised ratio) nezanesljiv. Poročali so o lažno pozitivnem povečanju INR, zato tega preskusa ne priporočajo.

Preglednica 5 kaže najnižje mejne vrednosti koagulacijskih preskusov pri odraslih bolnikih, ki lahko kažejo na povečano tveganje za krvavitev. Ustrezne mejne vrednosti za pediatrične bolnike niso znane (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 5: Najnižje mejne vrednosti koagulacijskih testov pri odraslih bolnikih, ki lahko kažejo na zvečano tveganje za krvavitev

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preskus (najnižja vrednost)	Indikacija
	SPAF in GVT/PE
dTT [ng/mL]	> 200
EKT [x-kratna zgornja meja normalne vrednosti]	> 3
aPTČ [x-kratna zgornja meja normalne vrednosti]	> 2
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 (ULN) 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 za krvavitev. Zato je treba jemanje dabigatraneteksilata včasih zaradi kirurških posegov začasno prekiniti.

Bolniki lahko med kardioverzijo nadaljujejo jemanje dabigatraneteksilata. Zdravljenja z dabigatraneteksilatom (150 mg dvakrat na dan) pri bolnikih, pri katerih bo izvedena kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije, ni treba prekinjati (glejte poglavje 4.2).

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 dabigatraneteksilata 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 dabigatraneteksilata 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 za krvavitev. O tem tveganju za krvavitev 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 za krvavitev in pri velikih operacijah, pri katerih je lahko potrebna popolna hemostaza, je treba presoditi o ukinitvi dabigatraneteksilata 2 do 4 dni pred operacijo.

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V preglednici 6 so zbrana navodila o ukinitvi zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih.

Preglednica 6: 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	1–2 dni pred
≥ 30 < 50	~ 18	4 dni pred	2–3 dni pred (> 48 ur)

Postopek ukinitja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih je povzet v preglednici 7.

Preglednica 7: Postopek ukinitja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih

Delovanje ledvic (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Dabigatran je treba ukiniti 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

Po invazivnem postopku ali kirurškem posegu je treba zdravljenje z dabigatraneteksilatoma nadaljevati/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 4), 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.

Jetrna okvara

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolnike s povečanimi jetrnimi encimi na > 2 ULN so izključili iz glavnih preskušanj. 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 dabigatraneteksilatom, 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 antikoagulanti z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Miokardni infarkt (MI)

V študiji faze III RE-LY (SPAF) je skupna pojavnost miokardnih infarktov na leto med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 110 mg dvakrat na dan dosegla 0,82 %, dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg dvakrat na dan 0,81 %, in varfarinom 0,64 %, kar pomeni numerično povečanje relativnega tveganja ob dabigatranu za 29 % in 27 % v primerjavi z varfarinom (glejte poglavje 5.1). Absolutno tveganje miokardnega infarkta je bilo ne glede na zdravljenje največje pri podskupinah bolnikov, pri katerih je bilo relativno tveganje podobno. To so bolniki s prebolelim miokardnim infarktom, stari 65 let in starejši, s sladkorno boleznijo ali koronarno arterijsko boleznijo, z iztisnim deležem levega prekata < 40 %, in bolniki z zmerno ledvično disfunkcijo. Tveganje miokardnega infarkta je bilo prav tako povečano pri bolnikih, ki so sočasno jemali acetilsalicilno kislino in klopidogetrel ali samo klopidogetrel.

V treh študijah faze III GVT/PE, v katerih so za kontrolo uporabili aktivno zdravilo, je bila stopnja pojavnosti miokardnega infarkta pri bolnikih, ki so jemali dabigatraneteksilat, večja kot pri tistih, ki so prejeli varfarin: 0,4 % v primerjavi z 0,2 % v kratkotrajnih študijah RE-COVER in RE-COVER II ter 0,8 % v primerjavi z 0,1 % v dolgotrajni študiji RE-MEDY (v slednji je bilo povečanje statistično značilno $p = 0,022$).

V študiji RE-SONATE, v kateri so dabigatraneteksilat primerjali s placebom, je bila stopnja pojavnosti miokardnega infarkta 0,1 % pri bolnikih, ki so jemali dabigatraneteksilat, in 0,2 % pri tistih, ki so jemali placebo.

Bolniki z aktivnim rakom (GVT/PE, pediatrični bolniki z VTE)

Učinkovitost in varnost zdravila pri bolnikih z GVT ali PE in aktivnim rakom še nista raziskani. 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.

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 8) 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 8: 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 krvavitve.
<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	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). 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)

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	<p>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 opazene 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 odmerki 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 priporočeni način uporabe pri uvajanju ticagrelorja s polnilnim odmerkom.</p> <p>Pri sočasnem dajanju odmerka ticagrelorja po 90 mg dvakrat na dan (vzdrževalni odmerki) 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.</p>
Posakonazol	<p>Do določene mere zavira P-gp tudi posakonazol, vendar ta učinek ni klinično raziskan. Pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in posakonazola je potrebna previdnost.</p>
<i>Induktorji P-gp</i>	
<i>Sočasni uporabi se je treba izogibati</i>	

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Npr. rifampicin, šentjanževka (Hypericum perforatum), karbamazepin ali fenitoin	Sočasna uporaba predvidoma zmanjša dabigatranovo koncentracijo. 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 proteaz, kot je ritonavir</i>	
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Npr. ritonavir in kombinacije ritonavirja z drugimi zaviralci proteaz	Ta zdravila vplivajo na P-gp (kot zaviralci ali induktorji). Ker jih niso raziskovali, sočasna 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 za krvavitev, 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 sulfinpirazon (glejte poglavje 4.4).

Podatki iz faze III študije RE-LY (glejte poglavje 5.1) kažejo, da se pri sočasni uporabi drugih peroralnih in parenteralnih antikoagulantov za približno 2,5-krat poveča število večjih krvavitev, tako pri dabigatraneteksilatu kot varfarinu, predvsem pri zamenjavi enega antikoagulant z drugim (glejte poglavje 4.3). Poleg tega se pri sočasni uporabi antitrombotikov, ASK ali klopidogrela približno podvoji število večjih krvavitev, tako pri dabigatraneteksilatu kot varfarinu (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 poglavje 4.3).

Preglednica 9: 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 za krvavitev. Pri kronični uporabi NSAR se je v študiji RE-LY tveganje za krvavitev tako ob dajanju dabigatraneteksilata kot varfarina povečalo za približno 50 %.
Klopidogrel	Pri mladih zdravih prostovoljcih se pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in klopidogrela čas kapilarne krvavitve v primerjavi z monoterapijo s klopidogrelom ni

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	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 sc. 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 10: 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 za krvavitev pri vseh zdravljenih skupinah v študiji RE-LY.
<i>Učinkovine, ki vplivajo na želodčni pH</i>	
Pantoprazol	Pri sočasnem dajanju dabigatrana in pantoprazola se je vrednost AUC dabigatrana zmanjšala za približno 30 %. Pantoprazol in druge zaviralce protonske črpalke so dajali sočasno z dabigatranom v kliničnih preskušanjih, ki niso pokazala, da bi sočasno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke zmanjšalo učinkovitost dabigatrana.
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

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi ne smejo zanositi med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom.

Nosečnost

Podatki o uporabi dabigatraneteksilata pri nosečnicah so omejeni.

Študije na živalih so pokazale toksične vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).
Možno tveganje za človeka ni znano.

Dabigatraneteksilata se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni kliničnih podatkov o vplivu dabigatrana na dojenčke med dojenjem.
Med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom 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 pogostejše 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

Dabigatraneteksilat 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.

Skupno so se neželeni učinki pojavili pri 22 % bolnikov z atrijsko fibrilacijo, ki so zdravilo jemali za preprečitev možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov (dolgotrajno zdravljenje do 3 leta), pri 14 % bolnikov, ki so se zdravili zaradi GVT/PE in pri 15 % bolnikov, ki so zdravljenje prejeli za preprečitev GVT/PE.

Dogodki, o katerih najpogosteje poročajo, so krvavitve, ki so se pojavile pri približno 16,6 % bolnikov z atrijsko fibrilacijo, ki dolgotrajno jemljejo zdravilo za preprečitev možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov, in pri 14,4 % odraslih bolnikov, ki se zdravijo zaradi GVT/PE. Nadalje se je krvavitev pojavila pri 19,4 % bolnikov, ki so zdravilo jemali za preprečitev GVT/PE v preskušanju RE-MEDY (odrasli bolniki), in pri 10,5 % bolnikov, ki so zdravilo jemali za preprečitev GVT/PE v preskušanju RE-SONATE (odrasli bolniki).

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ker populaciji bolnikov, ki prejemajo zdravljenje pri teh treh indikacijah, nista primerljivi in sodijo krvavitve v več skupin organskih sistemov, je povzetek večjih in vseh krvavitev razdeljen po indikacijah. Podan je v preglednicah 12–15.

Čeprav je bila v kliničnih študijah sicer redka, 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 11 so navedeni neželeni učinki iz študij in podatki iz obdobja trženja za indikacije preprečevanje tromboembolične možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ter zdravljenje in preprečevanja GVT/PE. 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 11: Neželeni učinki

Organski sistem / prednostni izraz	Pogostnost	
	Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo	Zdravljenje in preprečevanje GVT/PE
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
anemija	pogosti	občasni
znižana raven hemoglobina	občasni	neznana pogostnost
trombocitopenija	občasni	redki
znižana raven hematokrita	redki	neznana pogostnost
nevtropenija	neznana pogostnost	neznana pogostnost
agranulocitoza	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		
preobčutljivost za zdravilo	občasni	občasni
izpuščaj	občasni	občasni
pruritus	občasni	občasni
anafilaktična reakcija	redki	redki
angioedem	redki	redki
urtikarija	redki	redki
bronhospazem	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni živčevja		
intrakranialna krvavitev	občasni	redki
Žilne bolezni		
hematom	občasni	občasni
krvavitev	občasni	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
epistaksa	pogosti	pogosti
hemoptiza	občasni	občasni
Bolezni prebavil		
krvavitev iz prebavil	pogosti	pogosti
bolečina v trebuhu	pogosti	občasni
driska	pogosti	občasni
dispepsija	pogosti	pogosti
navzea	pogosti	občasni
PI Text062805_2	- Updated:	Page 19 of 41

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

krvavitev iz zadnjika	občasni	pogosti
krvavitev iz hemoroidov	občasni	občasni
razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo	občasni	občasni
gastroezofagitis	občasni	občasni
gastroezofagealna refluksna bolezen	občasni	občasni
bruhanje	občasni	občasni
disfagija	občasni	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
nenormalno delovanje jeter / nenormalen izvid preiskave delovanja jeter	občasni	občasni
povečanje alaninaminotransferaze	občasni	občasni
povečanje aspartataminotransferaze	občasni	občasni
povečanje jetrnih encimov	redki	občasni
hiperbilirubinemija	redki	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja		
kožna krvavitev	pogosti	pogosti
alopecija	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
hemartroza	redki	občasni
Bolezni sečil		
urogenitalna krvavitev, tudi hematurija	pogosti	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
krvavitev na mestu vboda	redki	redki
krvavitev na mestu vstavitve katetra	redki	redki
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		
krvavitev pri poškodbi	redki	občasni
krvavitev na mestu incizije	redki	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 dabigatraneteksilatom, kot pri zdravljenju z antagonistom vitamina K. Zato je poleg ustreznega kliničnega nadzora koristno tudi laboratorijsko preverjanje ravni hemoglobina/hematokrita, da se zazna morebitne prikrite krvavitve. Tveganje za krvavitev se lahko poveča pri določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro in/ali pri sočasnem zdravljenju, ki vpliva na hemostazo, ali sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci P-gp (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitev). Zapleti s krvavitvami se lahko pokažejo kot oslabeledost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje, dispneja in nepojasnen šok.

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri uporabi dabigatraneteksilata so poročali o znanih zapletih zaradi krvavitve, kot sta utesnitveni sindrom in akutna ledvična odpoved zaradi hipoperfuzije, in o z antikoagulantnim zdravljenjem povezani nefropatiji 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 protitrombocitna zdravila za dabigatran – idarucizumab (glejte poglavje 4.9).

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)

V preglednici 12 so navedene krvavitve, razdeljene na večje in vse krvavitve, iz ključne študije, v kateri so proučevali preprečevanje trombembolične možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo.

Preglednica 12: Dogodki krvavitve v študiji, v kateri so proučevali preprečevanje trombembolične možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Naključno razvrščeni bolniki	6015	6076	6022
Večja krvavitve	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
intrakranialna krvavitve	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
krvavitve v prebavilih	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
usodna krvavitve	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Manjša krvavitve	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Vse krvavitve	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

Pri preizkušancih, ki so bili naključno razvrščeni na zdravljenje z dabigatraneteksilatom po 110 mg dvakrat na dan ali 150 mg dvakrat na dan, je bilo tveganje življenjsko nevarnih krvavitve in intrakranialne krvavitve značilno manjše kot pri tistih, ki so jemali varfarin [$p < 0,05$]. Pri obeh jakostih dabigatraneteksilata je bil statistično značilno manjši tudi odstotek vseh krvavitve. Pri preizkušancih, ki so bili naključno uvrščeni v zdravljenje z dabigatraneteksilatom po 110 mg dvakrat na dan, je bilo tveganje za večje krvavitve značilno manjše kot v skupini, ki je jemala varfarin (razmerje ogroženosti 0,81 [$p = 0,0027$]). Pri preizkušancih, naključno uvrščenih v zdravljenje z dabigatraneteksilatom po 150 mg dvakrat na dan, je bilo tveganje za večje krvavitve v prebavilih značilno večje kot v skupini, ki je jemala varfarin (razmerje ogroženosti 1,48 [$p = 0,0005$]). Ta učinek so opazili predvsem pri bolnikih, starih ≥ 75 let.

Klinična korist zdravljenja z dabigatranom ostaja nespremenjena pri preprečitvi možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov ter zmanjšanju tveganja intrakranialne krvavitve v primerjavi z varfarinom v posameznih podskupinah z boleznimi, kot so: ledvična okvara, starost, sočasna zdravila, na primer protitrombocitna zdravila ali zaviralci P-gp. Medtem ko se pri določenih podskupinah bolnikov med zdravljenjem z antikoagulantom poveča tveganje za večje krvavitve, k povečanju krvavitve pri uporabi dabigatrana prispevajo krvavitve v prebavilih, ki se značilno pojavljajo prve 3 do 6 mesecev po začetku zdravljenja z dabigatraneteksilatom.

Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitev GVT in PE pri odraslih (zdravljenje GVT/PE)

V preglednici 13 so združeni podatki o krvavitvah iz ključnih študij RE-COVER in RE-COVER II, v katerih so zdravilo preskušali v zdravljenju GVT in PE. Po združenih podatkih iz obeh študij so bili primarni opazovani dogodki večja krvavitve, večja ali klinično pomembna krvavitve in vse krvavitve značilno redkejši kot pri varfarinu, na 5-odstotni nominalni ravni alfa.

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 13: Dogodki krvavitve v študijah RE-COVER in RE-COVER II, v katerih so proučevali zdravljenje GVT in PE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin	Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95 % IZ)
Bolniki, vključeni v analizo o varnosti	2456	2462	
Večje krvavitve	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
intrakranialna krvavitev	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
krvavitev v prebavilih	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
življenjsko nevarna krvavitev	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Večje krvavitve / klinično pomembne krvavitve	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Vse krvavitve	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
vse krvavitve v prebavilih	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Podatke o krvavitvah so za obe zdravili začeli zbirati od prvega dajanja dabigatraneteksilata ali varfarina po končanem parenteralnem zdravljenju (v obdobju, ko so bolniki prejeli samo peroralno zdravljenje). Zajemajo vse krvavitve, ki so se pojavile med zdravljenjem z dabigatraneteksilat. Zajete so tudi vse krvavitve, ki so se pojavile med zdravljenjem z varfarinom, razen reakcij v obdobju prekrivanja zdravljenja z varfarinom in parenteralnega zdravljenja.

V preglednici 14 so podatki o krvavitvah v ključni študiji RE-MEDY, študiji o preprečevanju GVT in PE. Nekatere krvavitve (večje krvavitve/klinično pomembne krvavitve; vse krvavitve) so bile na 5-odstotni nominalni ravni alfa značilno redkeše pri bolnikih, ki so prejeli dabigatraneteksilat, kot pri zdravljenih z varfarinom.

Preglednica 14: Dogodki krvavitve v študiji RE-MEDY, v kateri so proučevali preprečevanje GVT in PE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin	Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95 % IZ)
Zdravljeni bolniki	1430	1426	
Večje krvavitve	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
intrakranialna krvavitev	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	izračun ni možen*
krvavitev v prebavilih	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	izračun ni možen*
življenjsko nevarna krvavitev	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	izračun ni možen*
Večje krvavitve / klinično pomembne krvavitve	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Vse krvavitve	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
vse krvavitve v prebavilih	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*Razmerja ogroženosti ni mogoče oceniti, ker v nobeni kohortni skupini/zdravljenju ni bilo nikakršnega dogodka.

V preglednici 15 so podatki o krvavitvah v ključni študiji RE-SONATE, študiji o preprečevanju GVT in PE. Stopnja kombinacije večjih krvavitve/klinično pomembnih krvavitve in stopnja vseh krvavitve

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

je bila na 5-odstotni nominalni ravni alfa značilno nižja pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri zdravljenih z dabigatraneteksilatom.

Preglednica 15: Dogodki krvavitve v študiji RE-SONATE, v kateri so proučevali preprečevanje GVT in PE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom (95 % IZ)
Zdravljeni bolniki	684	659	
Večje krvavitve	2 (0,3 %)	0	izračun ni možen*
intrakranialna krvavitev	0	0	izračun ni možen*
krvavitev v prebavilih	2 (0,3 %)	0	izračun ni možen*
življenjsko nevarna krvavitev	0	0	izračun ni možen*
Večje krvavitve / klinično pomembne krvavitve	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Vse krvavitve	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
vse krvavitve v prebavilih	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*Razmerja ogroženosti ni mogoče oceniti, ker pri nobenem zdravljenju ni bilo nikakršnega dogodka.

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 za njihovo starost.

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 16 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 16: Neželeni učinki

	Pogostnost
Organski sistem / prednostni izraz	Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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	
intrakranialna 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
bolečina v trebuhu	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

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 za krvavitev (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, npr. 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 dabigatraneteksilata, je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina (idarucizumab), ki deluje kot antagonist farmakodinamičnih učinkov dabigatraneteksilata. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 tromboembolije. 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 simptomatskega 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, npr. 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.

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Na splošno lahko predvidevamo, da opisana merila antikoagulacijskega delovanja kažejo raven dabigatrana in da jih je možno uporabiti kot vodilo pri ocenjevanju tveganja za krvavitev. 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 5), povezano s povečanim tveganjem za krvavitev.

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)

Geometrična sredina največje koncentracije dabigatrana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja, merjena okrog 2 uri po dajanju 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat dnevno je bila 175 ng/ml, njen razpon pa je bil 117–275 ng/ml (25. do 75. percentil). Geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, merjena zjutraj na koncu odmernega intervala (t.j. 12 ur po odmerku 150 mg zvečer), je bila v povprečju 91,0 ng/ml, njen razpon pa je bil 61,0-143 ng/ml (25. do 75. percentil).

Pri bolnikih z NVAF, ki so za preprečitev možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov prejeli 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan,

- je bil 90. percentil koncentracije dabigatrana v plazmi, izmerjen pri najmanjši vrednosti (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku), približno 200 ng/ml;
- EKT pri najmanjši vrednosti (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku), povečan približno na 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, se nanaša na 90. percentil podaljšanja EKT za 103 sekunde;
- razmerje aPTČ, ki je večje od 2-kratne zgornje meje normalne vrednosti (podaljšanje aPTČ za približno 80 sekund), pri najmanjši vrednosti (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku) izraža 90. percentil opažanj.

Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (GVT/PE)

Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi GVT in PE s 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan, je geometrična sredina koncentracije pred naslednjim odmerkom, izmerjena v 10 do 16 urah po odmerku, ob koncu odmernega intervala (t.j. 12 ur po večernem odmerku dabigatrana po 150 mg) znašala 59,7 ng/ml, njen razpon pa je bil 38,6 do 94,5 ng/ml (razpon 25. do 75. percentil). Pri zdravljenju GVT in PE z dabigatraneteksilatoma po 150 mg dvakrat na dan,

- je bil 90. percentil koncentracije dabigatrana v plazmi, merjeno pred naslednjim odmerkom (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku) približno 146 ng/ml;
- EKT pred naslednjim odmerkom (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku), povečan za približno 2,3-krat v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, se nanaša na 90. percentil podaljšanja EKT za 74 sekund;
- 90. percentil aPTČ pred naslednjim odmerkom (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku) je bil 62 sekund, kar bi bilo 1,8-kratno v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

Za bolnike, ki so za preprečitev ponovitve GVT in PE jemali po 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan, ni na voljo podatkov o farmakokinetiki.

Klinična učinkovitost in varnost

Etnična pripadnost

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

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Klinični podatki o učinkovitosti dabigatraneteksilata izvirajo iz študije RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), multicentrične, multinacionalne študije z vzporednimi skupinami. V njej so dva slepa odmerka dabigatraneteksilata (110 mg in 150 mg, dvakrat na dan) primerjali z odprtim zdravljenjem z varfarinom pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in zmernim do velikim tveganjem možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov. Primarni cilj študije je bil ugotoviti, ali je dabigatraneteksilat enakovreden varfarinu pri zmanjšanju pojavnosti sestavljenega opazovanega dogodka, ki je zajemal možgansko kap in sistemske embolične dogodke. Opravili so tudi analizo statistične superiornosti.

V študiji RE-LY je bilo naključno vključenih 18 113 bolnikov, katerih povprečna starost je bila 71,5 leta, povprečna ocena CHADS2 pa 2,1. Populacijo bolnikov je sestavljalo 64 % moških, 70 % belcev in 16 % bolnikov azijske rase. Pri bolnikih, ki so bili uvrščeni v zdravljenje z varfarinom, je bil povprečni delež časa, v katerem je bil INR v terapevtskem območju (TTR) (INR 2 do 3), 64,4 % (srednji TTR 67 %).

Študija RE-LY je pokazala, da je dabigatraneteksilat v odmerku po 110 mg dvakrat na dan, pri preprečevanju možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo enakovreden varfarinu in da zmanjša tveganje intrakranialnih krvavitev, vseh krvavitev in večjih krvavitev. Odmerek po 150 mg dvakrat na dan je v primerjavi z varfarinom značilno zmanjšal tveganje ishemičnih in hemoragičnih možganskih kapi, žilne smrti, intrakranialnih krvavitev in vseh krvavitev. Odstotek večjih krvavitev je bil ob tem odmerku primerljiv z njihovim odstotkom pri uporabi varfarina. V primerjavi z varfarinom so bile pri jemanju dabigatraneteksilata v odmerkih po 110 mg dvakrat na dan in 150 mg dvakrat na dan stopnje miokardnih infarktov nekoliko večje (razmerje ogroženosti 1,29; $p = 0,0929$ oziroma razmerje ogroženosti 1,27; $p = 0,1240$). Z izboljšanim spremljanjem INR se koristi dabigatraneteksilata v primerjavi z varfarinom zmanjšajo.

V preglednicah 17 do 19 so podrobno navedeni ključni podatki za vso populacijo:

Preglednica 17: Analiza prvega pojava možganske kapi ali sistemskega emboličnega dogodka (primarni opazovani dogodek) v študiji RE-LY

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Naključno razvrščeni bolniki	6015	6076	6022
Možganska kap ali sistemski embolični dogodek			
pojavnost (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95 % IZ)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
superiornost, vrednost p	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% pomeni letni odstotek dogodkov

Preglednica 18: Analiza prvega pojava ishemične ali hemoragične možganske kapi v študiji RE-LY

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Naključno razvrščeni bolniki	6015	6076	6022
Možganska kap			
pojavnost (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95 % IZ)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
vrednost p	0,3553	0,0001	
Sistemske embolične dogodke			
pojavnost (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95 % IZ)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
vrednost p	0,3099	0,1582	
Ishemična možganska kap			
pojavnost (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95 % IZ)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
vrednost p	0,3138	0,0351	
Hemoragična možganska kap			
pojavnost (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95 % IZ)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
vrednost p	0,0001	< 0,0001	

% pomeni letni odstotek dogodkov

Preglednica 19: Analiza umrljivosti iz vseh vzrokov in srčnožilnega preživetja v študiji RE-LY

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Naključno razvrščeni bolniki	6015	6076	6022
Umrljivost iz vseh vzrokov			
pojavnost (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95 % IZ)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
vrednost p	0,1308	0,0517	
Žilna umrljivost			
pojavnost (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95 % IZ)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
vrednost p	0,2081	0,0430	

% pomeni letni odstotek dogodkov

V preglednicah 20–21 so navedeni podatki o primarnem opazovanem dogodku, na podlagi katerega so ocenili učinkovitost in varnost zdravljenja v ustreznih podskupinah:

Glede primarnega opazovanega dogodka, in sicer možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov, ni bilo pri nobeni od podskupin (starost, telesna masa, spol, delovanje ledvic, etnična pripadnost itd.) ugotovljeno drugačno razmerje tveganja v primerjavi z varfarinom.

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 20: Razmerje ogroženosti in 95 % IZ za možgansko kap ali sistemske embolične dogodke po podskupinah

Opazovani dogodek	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom
Starost (leta)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ in < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCl(ml/min)		
30 ≤ in < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ in < 80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Pri primarnem opazovanem dogodku, na podlagi katerega so ocenili varnost, in sicer pri večji krvavitvi, so ugotovili interakcijo med učinkom zdravljenja in starostjo. Relativno tveganje za krvavitev se je med zdravljenjem z dabigatranom v primerjavi z varfarinom s starostjo povečalo. Relativno tveganje je bilo največje pri bolnikih, starih 75 let in več. Sočasna uporaba antitrombotikov ASK ali klopidozela približno podvoji število večjih dogodkov s krvavitvijo, tako pri dabigatraneteksilatu kot varfarinu. Med podskupinami bolnikov z različno stopnjo ledvične okvare ali CHADS2 rezultata ni bilo pomembnih razlik.

Preglednica 21: Razmerje ogroženosti in 95 % IZ za večje krvavitve po podskupinah

Opazovani dogodek	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom
Starost (leta)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ in < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL(ml/min)		
30 ≤ in < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ in < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
Uporaba ASK	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Uporaba klopidozela	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

Študija RELY-ABLE (dolgotrajen, multicentrični podaljšek zdravljenja z dabigatranom pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo po končani študiji RE-LY)

V podaljšku študije RE-LY (RELY-ABLE) so pridobili dodatne podatke o varnosti v kohorti bolnikov, ki so nadaljevali z jemanjem enakega odmerka dabigatraneteksilata, kot je bil predpisan v študiji RE-LY. Merila za vključitev v študijo RELY-ABLE so izpolnjevali bolniki, ki do zadnjega kontrolnega obiska v študiji RE-LY niso trajno prekinili zdravljenja s preizkušanim zdravilom. Bolniki, ki so jih vključili v 43-mesečno obdobje sledenja po končani študiji RE-LY (skupni srednji čas sledenja v študijah RE-LY in RELY-ABLE, 4,5 leta), so nadalje jemali enak, dvojno slepi odmerek dabigatraneteksilata, za katerega so bili naključno razvrščeni v študiji RE-LY. Podaljšek je zajel 5897 (49 %) bolnikov iz študije RE-LY, ki so bili že v njej naključno razvrščeni v skupino

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

dabigatraneteksilata, oziroma 86 % bolnikov, ki so izpolnjevali merila za vključitev v študijo RELY-ABLE.

Dodatno 2,5-letno obdobje zdravljenja v podaljšku RELY-ABLE je ob največji izpostavljenosti v skupno več kot 6 let obdobju (skupna izpostavljenost v študijah RELY in RELY-ABLE) potrdilo dolgoročne varnostne lastnosti dabigatraneteksilata za oba preizkušana odmerka, in sicer 100 mg 2-krat na dan in 150 mg 2-krat na dan. Novih z varnostjo povezanih ugotovitev ni bilo.

Stopnje opazovanih dogodkov, ki so zajemali večje in druge krvavitve, se niso razlikovale od njihovih ugotovljenih v študiji RE-LY.

Podatki neintervencijskih študij

V neintervencijski študiji (GLORIA-AF) so bili (v drugi fazi študije) prospektivno zbrani podatki o varnosti in učinkovitosti pri na novo diagnosticiranih bolnikih z NVAF, ki so prejeli dabigatraneteksilat v realnem življenju. V študijo je bilo vključenih 4859 bolnikov, ki so prejeli dabigatraneteksilat (55 % zdravljenih s 150 mg dvakrat na dan, 43 % zdravljenih s 110 mg dvakrat na dan in 2 % zdravljenih s 75 mg dvakrat na dan). Bolnike so spremljali do 2 leti. Povprečna ocena CHADS2 je bila 1,9, povprečna ocena HAS-BLED pa 1,2. Povprečen čas spremljanja z zdravljenjem je bil 18,3 meseca. Večja krvavitev se je pojavila pri 0,97 na 100 bolnik-let. O življenjsko nevarnih krvavitvah so poročali pri 0,46 na 100 bolnik-let, o intrakranialni krvavitvi pri 0,17 na 100 bolnikov-let in o krvavitvi v prebavilih pri 0,60 na 100 bolnik-let. Možganska kap se je pojavila pri 0,65 na 100 bolnikov-let.

Dodatno, v neintervencijskih študijah [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] pri več kot 134 000 starejših bolnikih z NVAF v Združenih državah (čas spremljanja z zdravljenjem je znašal več kot 37 500 bolnik-let), je bil dabigatraneteksilat (84 % bolnikov zdravljenih s 150 mg dvakrat na dan, 16 % bolnikov zdravljenih s 75 mg dvakrat na dan) povezan z zmanjšanjem tveganja za ishemično možgansko kap (razmerje ogroženosti 0,80, 95 % interval zaupanja [IZ] 0,67–0,96), intrakranialno krvavitev (razmerje ogroženosti 0,34, IZ 0,26–0,46) in umrljivost (razmerje ogroženosti 0,86, IZ 0,77–0,96) ter s povečanjem tveganja za gastrointestinalne krvavitve (razmerje ogroženosti 1,28, IZ 1,14–1,44), v primerjavi z varfarinom. Glede večjih krvavitev niso opazili razlik (razmerje ogroženosti 0,97, IZ 0,88–1,07).

Ta opažanja v realnem življenju so skladna z ugotovljenim profilom varnosti in učinkovitosti za dabigatraneteksilat v študiji RE-LY pri tej indikaciji.

Kateterska ablacija pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo

Prospektivna, randomizirana, odprta, multicentrična raziskovalna študija s slepo centralno oceno opazovanega dogodka (RE-CIRCUIT) je vključevala 704 bolnike, ki so prejeli stabilno antikoagulacijsko zdravljenje. V študiji so primerjali neprekinjeno uporabo dabigatraneteksilata 150 mg dvakrat na dan in neprekinjeno uporabo varfarina, prilagojenega vrednostim INR, pri kateterski ablaciji paroksizmalne ali persistentne atrijske fibrilacije. Od 704 vključenih bolnikov je imelo 317 bolnikov ablacijo zaradi atrijske fibrilacije ob neprekinjenem jemanju dabigatrana, 318 bolnikov pa je imelo ablacijo zaradi atrijske fibrilacije ob neprekinjenem jemanju varfarina. Pri vseh bolnikih je bila pred katetersko ablacijo opravljena transezofagealna ehokardiografija (TEE). Primarni opazovani dogodek (večja krvavitev po kriterijih ISTH) je bil opažen pri 5 (1,6 %) bolnikih v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 22 (6,9 %) bolnikih v skupini, ki je prejela varfarin (razlika tveganj –5,3 %; 95 % IZ –8,4, –2,2; P = 0,0009). V skupini z dabigatraneteksilatom se možganska kap/sistemska embolija/TIA (sestavljene dogodek) ni pojavila, en dogodek (TIA) pa se je pojavil v skupini z varfarinom v času od ablacije in do 8 tednov po ablaciji. Ta raziskovalna študija je pokazala, da je bil ob opravljeni ablaciji dabigatraneteksilat povezan s signifikantno zmanjšano pojavnostjo večjih krvavitev v primerjavi z varfarinom, prilagojenim vrednostim INR.

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolniki, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo (PKI) z vstavitvijo žilne opornice

Prospektivno, randomizirano, odprto, slepo študijo z opazovanim dogodkom (PROBE) (faze IIIb) za ocenitev dvojne terapije z dabigatraneteksilat (110 mg ali 150 mg dvakrat na dan) plus klopido­gre­lor ali ticagrelor (antagonist P2Y12) v primerjavi s trojno terapijo z varfarinom (prilagojeno za INR 2,0–3,0) plus klopido­gre­lor ali ticagrelor in acetilsalicilna kislina, so izvedli pri 2725 bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so imeli PKI z vstavitvijo žilne opornice (RE-DUAL PCI). Bolniki so bili randomizirani za dvojno terapijo z dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan, dvojno terapijo z dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan ali trojno terapijo z varfarinom. Starejši bolniki zunaj Združenih držav Amerike (≥ 80 let za vse države, ≥ 70 let za Japonsko) so bili naključno razporejeni v skupino z dvojno terapijo z dabigatraneteksilat 110 mg ali trojno terapijo z varfarinom. Primarni opazovani dogodek je bil sestavljeni opazovani dogodek večjih krvavitev po opredelitvi ISTH ali klinično pomembna ne-večja krvavitev.

Incidenca primarnega opazovanega dogodka je bila 15,4 % (151 bolnikov) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilat 110 mg v primerjavi s 26,9 % (264 bolnikov) v skupini s trojno terapijo z varfarinom (razmerje ogroženosti [RO] 0,52; 95 % IZ 0,42; 0,63; $P < 0,0001$ za neinferiornost in $P < 0,0001$ za superiornost) in 20,2 % (154 bolnikov) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilat 150 mg v primerjavi s 25,7 % (196 bolnikov) v ustrezni skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,72; 95 % IZ 0,58; 0,88; $P < 0,0001$ za neinferiornost in $P = 0,002$ za superiornost). Večjih krvavitev po TIMI (tromboliza pri miokardnem infarktu) kot del opisne analize, je bilo v obeh skupinah z dvojno terapijo z dabigatraneteksilat manj kot v skupini s trojno terapijo z varfarinom: 14 dogodkov (1,4 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilat 110 mg v primerjavi s 37 dogodki (3,8 %) v skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,37; 95 % IZ 0,20; 0,68; $P = 0,002$) in 16 dogodkov (2,1 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilat 150 mg v primerjavi s 30 dogodki (3,9 %) v ustrezni skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,51; 95 % IZ 0,28; 0,93; $P = 0,03$). Obe skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilat sta imeli nižje stopnje možganskih krvavitev kot ustrezna skupina s trojno terapijo z varfarinom: 3 dogodki (0,3 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilat 110 mg v primerjavi z 10 dogodki (1,0 %) v skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,30; 95 % IZ 0,08; 1,07; $P = 0,06$) in 1 dogodek (0,1 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilat 150 mg v primerjavi z 8 dogodki (1,0 %) v ustrezni skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,12; 95 % IZ 0,02; 0,98; $P = 0,047$). Incidenca sestavljenega opazovanega dogodka smrti, tromboemboličnih dogodkov (miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija) ali nenačrtovane revaskularizacije je bila v obeh skupinah z dvojno terapijo z dabigatraneteksilat skupaj enakovredna skupini s trojno terapijo z varfarinom (13,7 % v primerjavi s 13,4 %; RO 1,04; 95 % IZ: 0,84; 1,29; $P = 0,0047$ za neinferiornost). Statističnih razlik pri posamičnih komponentah opazovanih dogodkov učinkovitosti med skupinama z dvojno terapijo z dabigatraneteksilat in skupino s trojno terapijo z varfarinom ni bilo.

Ta študija je pokazala, da dvojna terapija z dabigatraneteksilat in antagonisti P2Y12 znatno zmanjša tveganje za krvavitev v primerjavi s skupino s trojno terapijo z varfarinom, in neinferiornost sestavljenih tromboemboličnih dogodkov pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo (PKI) z vstavitvijo žilne opornice.

Zdravljenje GVT in PE pri odraslih (zdravljenje GVT/PE)

Učinkovitost in varnost so proučili v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, replikacijskih študijah, s paralelnimi skupinami, RE-COVER in RE-COVER II. V njih so dabigatraneteksilat (150 mg dvakrat na dan) primerjali z varfarinom (ciljni INR 2,0 do 3,0) pri bolnikih z akutno GVT in/ali PE. Primarni cilj študij je bil ugotoviti, ali je dabigatraneteksilat enakovreden varfarinu glede na pojav primarnega opazovanega dogodka, ki je bil sestavljen iz ponovitve simptomatske GVT in/ali PE in z njima povezane umrljivosti v 6-mesečnem obdobju zdravljenja.

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V združenih študijah RE-COVER in RE-COVER II je bilo skupno naključno razvrščenih 5153 bolnikov, zdravljenih bolnikov pa 5107.

Zdravljenje s fiksnim odmerkom dabigatrana brez spremljanja koagulacije je trajalo 174,0 dni. Pri bolnikih, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je dobivala varfarin, je bil srednji čas znotraj terapevtskega razpona (INR 2,0 do 3,0) 60,6 %.

Preskušanja so pokazala, da je zdravljenje z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg dvakrat na dan enakovredno zdravljenju z varfarinom (meja enakovrednosti za študiji RE-COVER in RE-COVER II je 3,6 za razliko pri tveganju in 2,75 za razmerje ogroženosti).

Preglednica 22: Analiza pojavnosti primarnega in sekundarnega opazovanega dogodka (VTE je sestavljeni dogodek iz GVT in/ali PE) do konca obdobja po zdravljenju v združenih študijah RE-COVER in RE-COVER II

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Zdravljeni bolniki	2553	2554
Ponovitev simptomatske VTE in z njo povezana smrt	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95 % IZ)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundarni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti		
Ponovitev simptomatske VTE in smrti iz vseh vzrokov	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % IZ	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomatska GVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % IZ	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomatska PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % IZ	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Smrti zaradi VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % IZ	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Smrti iz vseh vzrokov	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % IZ	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (preprečevanje GVT/PE)

Opravljeni sta bili dve dvojno slepi študiji s paralelnimi skupinami naključno izbranih bolnikov, ki so predhodno že jemali antikoagulacijska zdravila. V študiji RE-MEDY, v kateri so za kontrolno zdravilo uporabili varfarin, so sprejeli bolnike, ki so se zdravili že 3 do 12 mesecev in so potrebovali nadaljnje antikoagulacijsko zdravljenje, v študijo RE-SONATE, v kateri je kontrolna skupina jemala placebo, pa so sprejeli bolnike, ki so se prej že 6 do 18 mesecev zdravili z zaviralci vitamina K.

Cilj študije RE-MEDY je bil primerjati varnost in učinkovitost peroralnega dabigatraneteksilata (po 150 mg dvakrat na dan) z varnostjo in učinkovitostjo varfarina (ciljni INR 2,0 do 3,0) pri dolgotrajnem zdravljenju in preprečevanju ponovitev simptomatske GVT in/ali PE. Skupno so razvrstili 2866 bolnikov, zdravljenih pa jih je bilo 2856. Zdravljenje z dabigatraneteksilatom je trajalo 6 do 36 mesecev (srednje trajanje je bilo 534,0 dni). Pri bolnikih, ki so prejeli varfarin, je bilo srednje obdobje znotraj terapevtskega razpona (INR 2,0 do 3,0) 64,9 %.

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Izsledki študije RE-MEDY so pokazali, da je zdravljenje z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg dvakrat na dan enakovredno tistemu z varfarinom (meja enakovrednosti: 2,85 za razmerje ogroženosti in 2,8 za razliko pri tveganju).

Preglednica 23: Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov za oceno učinkovitosti (VTE je sestavljena iz GVT in/ali PE) za obdobje do konca obdobja po zdravljenju v študiji RE-MEDY

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Zdravljeni bolniki	1430	1426
Ponovitev simptomatske VTE in z njo povezana smrt	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95 % IZ)	1,44 (0,78; 2,64)	
Meja enakovrednosti	2,85	
Bolniki, ki so imeli dogodek v 18 mesecih	22	17
Kumulativna ogroženost po 18 mesecih (%)	1,7	1,4
Razlika med ogroženostmi v primerjavi z varfarinom (%)	0,4	
95 % IZ		
Meja enakovrednosti	2,8	
Sekundarni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti		
Ponovitev simptomatske VTE in smrti iz vseh vzrokov	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % IZ	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomatska GVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % IZ	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Simptomatska PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % IZ	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Smrti zaradi VTE	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % IZ	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Smrti iz vseh vzrokov	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % IZ	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cilj študije RE-SONATE je bil oceniti superiornost dabigatraneteksilata v primerjavi s placebom pri preprečevanju ponovitve simptomatske GVT in/ali PE pri bolnikih, ki so že končali 6- do 18-mesečno zdravljenje z antagonistom vitamina K. Predvideno zdravljenje je bilo 6 mesecev jemanja dabigatraneteksilata po 150 mg dvakrat na dan brez spremljanja.

Izsledki študije RE-SONATE so pokazali, da je dabigatraneteksilat v primerjavi s placebom superiorno zdravilo za preprečevanje ponovitev simptomatske GVT ali PE, vključno z nepojasnjenimi smrtmi, z zmanjšanjem tveganja iz 5,6 % na 0,4 % (relativno zmanjšanje tveganja 92 % na podlagi razmerja ogroženosti) v obdobju zdravljenja ($p < 0,0001$). Superiornost dabigatrana v primerjavi s placebom so pokazale vse sekundarne in občutljivostne analize primarnega opazovanega dogodka in vseh sekundarnih opazovanih dogodkov.

V študiji je po končanem zdravljenju sledilo 12-mesečno opazovalno obdobje. Po ukinitvi preskušane zdravila se je njegov učinek ohranil do konca opazovalnega obdobja, kar kaže, da je začetni učinek dabigatrana še trajal. Povratnega učinka ni bilo. Ob koncu obdobja sledenja je bil

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

odstotek venskih trombembolij pri bolnikih, ki so se zdravili z dabigatraneteksilat 6,9 %, v skupini, ki je jemala placebo, pa 10,7 % (razmerje ogroženosti 0,61 (95 % IZ 0,42; 0,88), p = 0,0082).

Preglednica 24: Analiza podatkov o primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkih za oceno učinkovitosti (VTE je sestavljena iz GVT in/ali PE) do konca obdobja po zdravljenju v študiji RE-SONATE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Placebo
Zdravljeni bolniki	681	662
Ponovitev simptomatske VTE in z njo povezana smrt	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom (95 % IZ)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-vrednost za superiornost	< 0,0001	
Sekundarni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti		
Ponovitev simptomatske VTE in smrti iz vseh vzrokov	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % IZ	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomatska GVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % IZ	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomatska PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % IZ	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Smrti zaradi VTE	0 (0)	0 (0)
95 % IZ	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Nepojasnjene smrti	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % IZ	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Smrti iz vseh vzrokov	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % IZ	0,00; 0,54	0,04; 1,09

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 krvavitve. 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

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje dabigatraneteksilat, za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF (za podatek o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 za njihovo starost (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina) (odmerki so bili prilagojeni glede na starost in telesno maso), bodisi SN z nizkomolekularnimi heparini (NMH) ali antagonistami 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 intrakranialni absces.

Skupno so randomizirali 267 bolnikov. Od teh se je 176 bolnikov zdravilo z dabigatraneteksilat 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, izpolnjevala 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 za njihovo starost (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 krvavitvev je bila manjših. Pri 3 bolnikih (1,4 %) se je v prvih 12 mesecih pojavila z

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

oceno potrjena večja krvavitav. 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 hidroksipropilmetilceluloze (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

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 25.

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 insuficiencie.

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 dvakrat daljša kot v populaciji brez ledvične insuficiencie (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Preglednica 25: Razpolovna doba skupnega dabigatrana pri zdravih preizkušancih in preizkušancih z okvarjenim delovanjem ledvic

Hitrost glomerulne filtracije (CrCl) [ml/min]	Geometrična sredina (gCV %; razpon) razpolovne dobe [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 ledvično okvaro (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.

V študiji RE-LY je bila mediana vrednost CrCl 68,4 ml/min. Pri skoraj polovici (45,8 %) bolnikov, ki jih je zajela študija RE-LY, je bil CrCl > 50 do < 80 ml/min. Bolniki z zmerno ledvično okvaro (CrCl med 30 in 50 ml/min) so imeli v primerjavi z bolniki brez ledvične okvare (CrCl ≥ 80 ml/min) pred odmerkom in po odmerku povprečno 2,29- oziroma 1,81-krat večje koncentracije dabigatrana v plazmi.

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Mediana CrCl je bila v študiji RE-COVER 100,4 ml/min. Blago ledvično okvaro (CrCl > 50 do < 80 ml/min) je imelo 21,7 % bolnikov, zmerno ledvično okvaro (CrCl med 30 in 50 ml/min) pa 4,5 % bolnikov. Bolniki z blago in zmerno ledvično okvaro so imeli v stanju dinamičnega ravnovesja pred odmerkom povprečno 1,8- oziroma 3,6-krat večje koncentracije dabigatrana v plazmi kot tisti s CrCl > 80 ml/min. V študiji RE-COVER II so bile vrednosti CrCl podobne.

V študijah RE-MEDY in RE-SONATE sta bili mediani CrCl 99,0 ml/min oziroma 99,7 ml/min. CrCl > 50 do < 80 ml/min je imelo 22,9 % oziroma 22,5 % bolnikov, CrCl med 30 in 50 ml/min pa 4,1 % oziroma 4,8 % bolnikov.

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 preizkušanih, starih ≥ 75 let, 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

Med bolniki z atrijsko fibrilacijo so imele ženske povprečno za 30 % večje koncentracije tik pred odmerkom in po odmerku. Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

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 izoencimov 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

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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
hidroksipropilceluloza
smukec

Ovojnica kapsule:

titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
karagenan
kalijev klorid
hipromeloza

Tiskarsko črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

1.3.1	Dabigatran
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot:

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Vsebnik:

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforiran deljiv pretisni omot OPA/Al/PE+DES//Al/PE s posameznimi odmerki in s folijo, ki se odlepi: 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 trda kapsula ali skupno pakiranje, ki vsebuje 100 (2 pakiranja po 50 x 1) ali 180 (3 pakiranja po 60 x 1) trdih kapsul, v škatli.

HDPE vsebnik, za otroke varen polipropilenski pokrovček z zaščito pred poseganjem v zdravilo: 60 trdih kapsul ali 3 vsebniki po 60 trdih kapsul, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/23/03045/017-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13.11.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 10. 2023