

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje dabigatraneteksilat mesilat v količini, ki ustreza 75 mg dabigatraneteksilata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Kapsula velikosti »2« (pribl. 18 x 6 mm) z belim, neprozornim pokrovčkom in belim neprozornim telesom. Na pokrovčku kapsule je s črnim črnilom vtisnjena oznaka »MD«, na telesu pa oznaka »75«. Kapsula vsebuje mešanico belo do bledorumeno obarvanih peletov in bledorumeno obarvan granulata.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Za glede na starost prilagojene oblike odmerjanja glejte poglavje 4.2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Dabigatraneteksilat Accord trde kapsule se lahko uporabljajo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Pri tej skupini bolnikov so lahko bolj primerne druge farmacevtske oblike, kot so obložena zrnca, ki se lahko uporabljajo pri otrocih, mlajših od 12 let, takoj ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano. Druge farmacevtske oblike, kot sta prašek in vehikel za peroralno raztopino, se lahko uporabljajo le pri otrocih, starih manj kot 1 leto.

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 telesno maso in na starost otroka.

Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji

Priporočeni odmerki dabigatraneteksilata in trajanje zdravljenja pri primarnem preprečevanju VTE pri ortopedski operaciji so prikazani v preglednici 1.

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

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

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

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

Ocena ledvičnega delovanja pred in med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom

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

- Ledvično delovanje 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).
- Ledvično delovanje je treba oceniti pri sumu na njegovo poslabšanje med zdravljenjem (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in sočasnem jemanju nekaterih zdravil).

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

Izpuščeni odmerek

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

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

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

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

Zamenjava zdravila

Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom:

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

Zamenjava parenteralnega antikoagulanta z dabigatraneteksilatom:

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

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

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

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

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

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

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

Starejši

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

Telesna masa

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

Spol

Odmerka ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

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

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih

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

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

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

Za kombinacije telesne mase in starosti, ki niso navedene v tabeli odmerjanja, ni mogoče podati priporočil glede odmerjanja.

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

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

Enkratni odmerki, pri katerih je potrebna več kot ena kapsula:

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: kot dve 110 mg kapsuli
185 mg: kot ena 75 mg in ena 110 mg kapsula
150 mg: kot ena 150 mg kapsula ali dve 75 mg kapsuli

Ocena ledvičnega delovanja pred in med zdravljenjem

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

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

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

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

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 antikoagulanta z dabigatraneteksilatom:

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

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 bi bil učinek antagonista vitamina K z INR meritvijo merodajen šele 2 dni po ukinitvi dabigatraneteksilata. Do tedaj je treba vrednosti INR previdno interpretirati.

Zamenjava antagonistov vitamina K z dabigatraneteksilatom:

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

Način uporabe

To zdravilo je za peroralno uporabo.

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

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

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda ledvična okvara ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) pri odraslih bolnikih,
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pri pediatričnih bolnikih,
- aktivna, klinično pomembna krvavitev;
- poškodba ali bolezensko stanje, ki se smatra kot večji dejavnik tveganja za velike 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, rivaroksabana, 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 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).

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

Dejavniki tveganja

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

Preglednica 3: Dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve

	Dejavnik tveganja
Farmakodinamični in kinetični dejavniki	Starost ≥ 75 let
Dejavniki, ki povečajo raven dabigatrana v plazmi	<u>Glavni:</u> <ul style="list-style-type: none">• zmerna 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. amiodarona, verapamila, kinidina in tikagrelorja; glejte poglavje 4.5) <u>Manj pomembni:</u> <ul style="list-style-type: none">• majhna telesna masa (< 50 kg) pri odraslih bolnikih
Farmakodinamične interakcije (glejte poglavje 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• ASK in drugi zaviralci agregacije trombocitov, kot je klopidogrel• NSAR• SSRI ali SNRI• druga zdravila, ki lahko povzročijo motnje hemostaze
Bolezni/postopki, ki povečujejo tveganje krvavitve	<ul style="list-style-type: none">• prirojene ali pridobljene motnje strjevanja krvi• trombocitopenija ali okvare delovanja trombocitov• nedavna biopsija, večja poškodba• bakterijski endokarditis• ezofagitis, gastritis ali gastroezofagealni refluks

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

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

Previdnostni ukrepi in ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

Glede ravnanja pri zapletih zaradi krvavitve glejte tudi poglavje 4.9.

Ocena koristi in tveganj

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

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

Natančen kliničen nadzor

Za odkrivanje znakov krvavitve ali anemije, priporočamo pozorno spremljanje ves čas zdravljenja, še zlasti pri kombinaciji dejavnikov tveganja (glejte zgornjo preglednico 3). Posebna previdnost je

potrebna pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata skupaj z verapamilom, amiodaronom, kinidinom ali klaritromicinom (zaviralci P-gp), predvsem ob pojavu krvavitve, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (glejte poglavje 4.5).

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

Začasna prekinitev jemanja dabigatraneteksilata

Bolniki, pri katerih se razvije akutna 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 protitrombocitne (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 razredčitenim 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 4 kaže najnižje mejne vrednosti koagulacijskih preskusov pri odraslih bolnikih, ki lahko kažejo na povečano tveganje krvavitve. Ustrezne mejne vrednosti za pediatrične bolnike niso znane (glejte poglavje 5.1).

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

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

Uporaba fibrinolitičnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi

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

Kirurški in drugi medicinski posegi

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

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

Nujna operacija ali nujni posegi

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

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

Subakutna operacija ali subakutne intervencije

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

Načrtovana operacija

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

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

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

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

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

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

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

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

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

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

Pooperativno obdobje

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

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

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

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

Operacija kolčnega zloma

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

Jetrna okvara

Bolnike s povečanimi 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 kardioliolinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje s peroralnimi antikoagulantami z neposrednim delovanjem v

primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Bolniki z aktivnim rakom (pediatrični bolniki z VTE)

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

Pediatrična populacija

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

Informacije o pomožnih snoveh

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S prenosom povezane interakcije

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

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

Preglednica 7: S prenosom 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	<p>Ob sočasnem dajanju dabigatraneteksilata (150 mg) in peroralnega verapamila, sta se dabigatranovi vrednosti C_{max} in AUC povečali, pri čemer je bilo to odvisno od časa dajanja in oblike verapamila (glejte poglavji 4.2 in 4.4).</p> <p>Izpostavljenost dabigatranu se je najbolj povečala po prvem odmerku verapamila s takojšnjim sproščanjem, apliciranega eno uro pred jemanjem dabigatraneteksilata (C_{max} se je povečala za približno 2,8-krat, AUC pa za približno 2,5-krat). Ta učinek se je progresivno manjšal, če so uporabili obliko s podaljšanim sproščanjem (povečanje C_{max} za približno 1,9-krat in AUC za približno 1,7-krat) ali večkratne odmerke verapamila (povečanje C_{max} za približno 1,6-krat in AUC za približno 1,5-krat).</p> <p>Če so verapamil dajali 2 uri po dabigatraneteksilatu, ni bilo opažene večje interakcije (C_{max} se je povečala za približno 1,1-krat, AUC pa za približno 1,2-krat). To lahko pojasnimo z dokončano absorpcijo dabigatrana po 2 urah.</p>
Amiodaron	<p>Pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata in enkratnega peroralnega odmerka amiodarona po 600 mg se obseg in hitrost absorpcije amiodarona 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 amiodaronove dolge razpolovne dobe je interakcija možna še tedne po ukinitvi amiodarona (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>
Tikagrelor	<p>Ko so enkratni odmerek dabigatraneteksilata po 75 mg uporabili hkrati s polnilnim odmerkom tikagrelorja po 180 mg, sta se AUC in C_{max} dabigatrana povečala za 1,73-krat oziroma 1,95-krat. Po večkratnih odmerkih tikagrelorja 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 tikagrelorja 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 tikagrelorja 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 tikagrelorja s polnilnim odmerkom.</p> <p>Pri sočasnem dajanju odmerka tikagrelorja po 90 mg dvakrat na dan (vzdrževalni odmerek) in odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg sta se prilagojeni $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali za 1,26-krat in 1,29-krat.</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>

<u>Induktorji P-gp</u>	
<i>Sočasni uporabi se je treba izogibati</i>	
Na primer 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.
<u>Zaviralci proteaze, kot je ritonavir</u>	
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Na primer ritonavir in kombinacije ritonavirja z drugimi zaviralci proteaz	Ta zdravila vplivajo na P-gp (kot zaviralci ali induktorji). Ker jih niso raziskovali, sočasnega dajanja z dabigatraneteksilatom ne priporočajo.
<u>Substrat P-gp</u>	
Digoksin	V študiji na 24 zdravih osebah, kjer so dabigatraneteksilat dajali sočasno z digoksinom, niso zasledili spremenjene izpostavljenosti digoksinu ali klinično pomembno spremenjene izpostavljenosti dabigatranu.

Antikoagulanti in zaviralci agregacije trombocitov

Ni izkušenj ali je malo izkušenj z jemanjem naslednjih zdravil, ki lahko povečajo tveganje krvavitve, če se jih uvede sočasno z dabigatraneteksilatom: antikoagulanti, kot so nefrakcionirani heparin (NFH), nizkomolekularni heparini (NMH) in derivati heparina (fondaparinuksa, desirudina); 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, tikagrelor, dekstran in sulfinpirazon (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 8: Medsebojno delovanje z antikoagulanti in zaviralci agregacije trombocitov

NSAR	Ugotovljeno je bilo, da dajanje NSAR za kratkotrajno analgezijo v povezavi z dabigatraneteksilatom ne poveča tveganja krvavitve. Pri kronični uporabi NSAR se je v kliničnem preskušanju faze III, v katerem so primerjali dabigatran z varfarinom za preprečevanje možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (RE-LY), tveganje krvavitve tako ob dajanju dabigatraneteksilata kot varfarina povečalo za približno 50 %.
Klopidogrel	Pri mladih zdravih prostovoljcih se pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in klopidogrela čas kapilarne krvavitve v primerjavi z monoterapijo s klopidogrelom ni dodatno podaljšal. Poleg tega so bili dabigatranova $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ ter merila za določanje učinka dabigatrana na strjevanje krvi ali zaviranje agregacije trombocitov kot merilo za učinek klopidogrela v glavnem nespremenjeni, ko so primerjali kombinirano zdravljenje in ustrezne monoterapije. Pri polnilnem odmerku klopidogrela po 300 ali 600 mg sta se dabigatranovi $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,s}$ povečali za približno 30 do 40 % (glejte poglavje 4.4).
ASA	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 9: Druga medsebojna delovanja**

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

Interakcije, povezane z dabigatraneteksilatom in presnovnimi lastnostmi dabigatrana

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

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

Dojenje

Ni kliničnih podatkov o vplivu dabigatrana na dojenčke med dojenjem.

Med zdravljenjem z dabigatraneteksilatом mora ženska prenehati dojiti.

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov pri ljudeh.

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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 dabigatraneteksilatом.

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

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

V kliničnih študijah, sicer redko, se lahko pojavi večja ali huda krvavitev in ne glede na mesto krvavitve lahko povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 10 so navedeni neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 10: Neželeni učinki

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

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

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

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

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

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

Agranulocitoza in nevtropenija

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

Pediatrična populacija

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

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

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

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 12 so navedeni neželeni učinki iz študij zdravljenja VTE in preprečevanja ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih. Razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 12: Neželeni učinki

	Pogostnost
Organski sistem/prednostno poimenovanje	zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
znižana raven hemoglobina	občasni
trombocitopenija	pogosti
znižana raven hematokrita	občasni
nevtropenija	občasni
agranulocitoza	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost za zdravilo	občasni
izpuščaj	pogosti
pruritus	občasni
anafilaktična reakcija	neznana pogostnost
angioedem	neznana pogostnost
urtikarija	pogosti
bronhospazem	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	
znotrajlobanjska krvavitev	občasni
Žilne bolezni	
hematom	pogosti
krvavitev	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni
Bolezni prebavil	
krvavitev iz prebavil	občasni
trebušna bolečina	občasni
driska	pogosti
dispepsija	pogosti
navzea	pogosti
krvavitev iz zadnjika	občasni
krvavitev iz hemoroidov	neznana pogostnost
razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo	neznana pogostnost
gastroezofagitis	občasni
gastroezofagealna refluksna bolezen	pogosti
bruhanje	pogosti
disfagija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
nenormalno jetrno delovanje/nenormalen izvid preiskave jetrnega delovanja	neznana pogostnost
povečanje alanin-aminotransferaze	občasni
povečanje aspartat-aminotransferaze	občasni
povečanje jetrnih encimov	pogosti
hiperbilirubinemija	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev	občasni
alopecija	pogosti

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
hemartroza	neznana pogostnost
Bolezni sečil	
urogenitalna krvavitev, tudi hematurija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	neznana pogostnost
krvavitev na mestu vstavitve katetra	neznana pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev pri poškodbi	občasni
krvavitev na mestu incizije	neznana pogostnost

Krvavitve

V dveh preskušanih faze III za indikacijo zdravljenja VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih se je pri skupno 7 bolnikih (2,1 %) pojavila velika krvavitev, pri 5 bolnikih (1,5 %) klinično pomembna ne-velika 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 %). Velika 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 nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

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

Ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

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

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

Uporabiti je možno koncentrate koagulacijskih faktorjev (aktivirane ali neaktivirane) ali rekombinantni faktor VIIa. Na voljo je nekaj eksperimentalnih podatkov, ki kažejo na možen pomen teh zdravil pri odpravi antikoagulacijskega učinka dabigatrana, zelo malo podatkov pa je o njihovi uporabnosti v klinični rabi in možnem tveganju povratne 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 simptomatičnega zdravljenja je treba uvajati po zdravnikovi presoji.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

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

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

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

EKT je lahko neposredno merilo aktivnosti neposrednih zaviralcev trombina.

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

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

Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji

Geometrična sredina največje koncentracije dabigatrana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (po 3. dnevu), izmerjene 2 uri po dajanju 220 mg dabigatraneteksilata, je bila 70,8 ng/ml, njen razpon pa je bil 35,2 do 162 ng/ml (25. do 75. percentil). Geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, izmerjene ob koncu odmernega intervala (tj. 24 ur po odmerku 220 mg dabigatrana), je bila povprečno 22,0 ng/ml, njen razpon pa je bil 13,0 do 35,7 ng/ml (od 25. do 75. percentila) (glejte poglavje 4.4).

V namenski študiji, ki je zajela samo bolnike z zmerno ledvično okvaro (z očistkom kreatinina CrCl 30 do 50 ml/min), zdravljene z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg na dan, je povprečna geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, izmerjene ob koncu odmernega intervala, znašala 47,5 ng/ml, v razponu od 29,6 do 72,2 ng/ml (v razponu od 25. do 75. percentila).

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

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Etnična pripadnost

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

Klinična preskušanja pri profilaksi VTE po operativni vstavitvi večjega umetnega sklepa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Podatki o opazovanem dogodku velike krvavitve so v preglednici 15.

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

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

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

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

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

Študija	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kolk)			
Zdravljeni bolniki N	1146	1163	1154
Število večjih dogodkov s krvavitvijo N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koleno)			
Zdravljeni bolniki N	679	703	694
Število večjih dogodkov s krvavitvijo N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Klinične študije o preprečevanju trombembolije pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami

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

Pediatrična populacija

Klinična preskušanja pri profilaksi VTE po operativni vstavitvi večjega umetnega sklepa

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

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih

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

bilo pomembnih razlik pri učinku zdravljenja v podskupinah glede na starost, spol, regijo in prisotnost določenih dejavnikov tveganja. V 3 različnih starostnih podskupinah je bil delež bolnikov, ki so dosegli primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti, v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, 13/22 (59,1 %) pri bolnikih od rojstva do starosti < 2 leti, 21/43 (48,8 %) pri bolnikih, starih od 2 do < 12 let, in 47/112 (42,0 %) pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let, v skupini, ki je prejela SN, pa 7/13 (53,8 %) pri bolnikih od rojstva do starosti < 2 leti, 12/21 (57,1 %) pri bolnikih, starih od 2 do < 12 let, in 19/56 (33,9 %) pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let.

O ocenjenih velikih 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 velike 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 velike krvavitve (VK) ali klinično pomembne ne-velike (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.

Odrpno, prospektivno, kohortno, multicentrično študijo faze III z eno skupino za oceno varnosti (1160.108) so izvedli, da bi ocenili varnost dabigatraneteksilata pri preprečevanju ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Vključitev v študijo je bila dovoljena bolnikom, ki so potrebovali nadaljnjo antikoagulacijo zaradi prisotnosti kliničnega dejavnika tveganja po dokončanju začetnega zdravljenja za potrjeno VTE (ki je trajalo vsaj 3 mesece) ali po zaključku študije DIVERSITY. Bolniki, ki so izpolnjevali merila za vključitev, so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina), dokler ni bil klinični dejavnik tveganja odpravljen ali do največ 12 mesecev. Primarni opazovani dogodki študije so vključevali ponovitev VTE, velike 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 oceno potrjena velika krvavitev. Pri 3 bolnikih (1,4 %) so v prvih 12 mesecih poročali o z oceno potrjeni krvavitvi KPNV. Pojavila se ni nobena smrt med zdravljenjem. Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih pojavil potrombotični sindrom (PTS) ali poslabšanje PTS.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Absorpcija

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

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

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

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

Izločanje

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

Posebne skupine bolnikov

Ledvična insuficienca

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

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

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

hitrost glomerulne filtracije (CrCl) [ml/min]	geometrična sredina (gCV%; razpon) razpolovna doba [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
≥ 50 – < 80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥ 30 – < 50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

Poleg tega je bila izpostavljenost dabigatranu (pri najnižji in najvišji vrednosti) ocenjena v prospektivni odprti randomizirani farmakokinetični študiji pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVA) 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 administracijo naslednjega odmerka, 155 ng/ml (gCV 76,9 %) in geometrična srednja vrednost najvišje koncentracije, ki je izmerjena dve uri po uporabi zadnjega odmerka, 202 ng/ml (gCV 70,6 %).

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

Starejši bolniki

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

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

Jetrna okvara

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

Telesna masa

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

Spol

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

Etnični izvor

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

Pediatrična populacija

Pri peroralnem dajanju dabigatraneteksilata v skladu z algoritmom za odmerjanje, določenim s protokolom, je bila izpostavljenost v razponu, opaženem pri odraslih z GVT/PE. Na podlagi združene analize farmakokinetičnih podatkov iz študij DIVERSITY in 1160.108 je bila opažena geometrična

sredina najmanjše izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih z VTE 53,9 ng/ml pri starosti od 0 do < 2 let, 63,0 ng/ml pri starosti od 2 do < 12 let in 99,1 ng/ml pri starosti od 12 do < 18 let.

Farmakokinetične interakcije

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

vinska kislina (E334)
hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
hidroksipropilceluloza (E463)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E572)

Ovojnica kapsule

titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)

Črno tiskarsko črnilo
šelak (E904)
propilen glikol (E1520)
črni železov oksid (E172)
kalijev hidroksid (E525)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Plastenka: po prvem odprtju: 60 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz OPA/Alu/PE-PET s sušilnim sredstvom/Alu/PE, ki vsebujejo 10, 30 in 60 trdih kapsul v škatli.

Perforirani pretisni omoti za enkratne odmerke iz OPA/Alu/PE-PET s sušilnim sredstvom/Alu/PE, ki vsebujejo 10 x 1, 30 x 1 in 60 x 1 trdo kapsulo v škatli.

Plastenka iz propilena z za otroke varno zaporko s 60 trdimi kapsulami v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

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

EU/1/22/1665/001
EU/1/22/1665/002
EU/1/22/1665/003
EU/1/22/1665/004
EU/1/22/1665/005
EU/1/22/1665/006
EU/1/22/1665/025

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. maj 2023.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje dabigatraneteksilat mesilat v količini, ki ustreza 110 mg dabigatraneteksilata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Kapsula velikosti »1« (pribl. 19 x 7 mm) z belim, neprozornim pokrovčkom in belim neprozornim telesom. Na pokrovčku kapsule je s črnim črnilom vtisnjena oznaka »MD«, na telesu pa oznaka »110«. Kapsula vsebuje mešanico belo do bledorumeno obarvanih peletov in bledorumeno obarvan granulat.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf) in enim ali več izmed dejavnikov tveganja, kot so prejšnja 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 VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti.

Za glede na starost prilagojene oblike odmerjanja glejte poglavje 4.2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Dabigatraneteksilat Accord trde kapsule se lahko uporabljajo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Pri tej skupini bolnikov so lahko bolj primerne druge farmacevtske oblike, kot so obložena zrnca, ki se lahko uporabljajo pri otrocih, mlajših od 12 let, takoj ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano. Druge farmacevtske oblike, kot sta prašek in vehikel za peroralno raztopino, se lahko uporabljajo le pri otrocih, starih manj kot 1 leto.

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

Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji

Priporočeni odmerki dabigatraneteksilata in trajanje zdravljenja pri primarnem preprečevanju VTE pri ortopedski operaciji so prikazani v preglednici 1.

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

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

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

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

Ocena ledvičnega delovanja pred in med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom

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

- Ledvično delovanje 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).
- Ledvično delovanje je treba oceniti pri sumu na njegovo poslabšanje med zdravljenjem (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in sočasnem jemanju nekaterih zdravil).

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

Izpuščeni odmerki

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

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

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

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

Zamenjava zdravila

Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom:

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

Zamenjava parenteralnega antikoagulanta z dabigatraneteksilatom:

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

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

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

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

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

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

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

Starejši

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

Telesna masa

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

Spol

Odmerka ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

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

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

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

Priporočeni odmerki dabigatraneteksilata pri indikacijah za SPAF, GVT in PE so prikazani v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočila o odmerjanju pri indikacijah 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><u>Priporočeno zmanjšanje odmerka</u></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><u>Razmisliti o zmanjšanju odmerka</u></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 krvavitve
Bolniki z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek (CrCl) 30–50 ml/min)	
Bolniki z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom	
Drugi bolniki s povečanim tveganjem krvavitve	

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 zaradi 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 ledvičnega delovanja pred in med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom

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

- Ledvično delovanje 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).
- Ledvično delovanje 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 ledvično delovanje 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).

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

Trajanje uporabe

Trajanje uporabe dabigatraneteksilata pri indikacijah za SPAF, GVT in PE je navedeno v preglednici 3.

Preglednica 3: 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 krvavitve individualno prilagoditi (glejte poglavje 4.4). Kratkotrajno zdravljenje (najmanj 3 mesece) mora temeljiti na prehodnih dejavnikih tveganja (kot so nedavna operacija, poškodba, imobilizacija), dolgotrajnejše pa na trajnih dejavnikih 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 dabigatraneteksilatom:
Parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvesti dabigatraneteksilat 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (NFH)) (glejte poglavje 4.5).

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 bi bil učinek antagonistov vitamina K z INR meritvijo merodajen šele 2 dni po ukinitvi dabigatraneteksilata. Do tedaj je treba vrednosti INR previdno interpretirati.

Zamenjava antagonistov vitamina K z dabigatraneteksilatom:

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

Kardioverzija (SPAF)

Bolniki lahko med kardioverzijo nadaljujejo jemanje dabigatraneteksilata.

Kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije (SPAF)

O zdravljenju z dabigatraneteksilatom 110 mg dvakrat na dan ni podatkov.

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 dabigatraneteksilatom 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 2 zgoraj.

Bolniki s povečanim tveganjem za krvavitve

Bolnike s povečanim tveganjem 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 2 zgoraj). Pri odkrivanju bolnikov s povečanim tveganjem krvavitve zaradi povečane izpostavljenosti dabigatranu je lahko v pomoč koagulacijski test (glejte poglavje 4.4). Če je izpostavljenost dabigatranu pri bolnikih z velikim tveganjem 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 velike krvavitve v prebavilih presoditi o zmanjšanju odmerka (glejte preglednico 2 zgoraj in poglavje 4.4).

Ledvična okvara

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

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($\text{CrCl} 50 - \leq 80 \text{ ml/min}$) prilagajanje odmerka ni potrebno. Priporočeni odmerek dabigatraneteksilata za bolnike z zmerno ledvično okvaro ($\text{CrCl} 30-50 \text{ ml/min}$) 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 amiodaron, kinidin ali verapamil

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

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, je priporočeno zmanjšanje odmerkov (glejte preglednico 2 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 4. Odmerek je treba v nadaljevanju zdravljenja prilagoditi glede na telesno maso in starost.

Za kombinacije telesne mase in starosti, ki niso navedene v tabeli odmerjanja, ni mogoče podati priporočil glede odmerjanja.

Preglednica 4: Enkratni in skupni dnevni odmerki dabigatraneteksilata v miligramih (mg) glede na telesno maso bolnika v kilogramih (kg) in starost v letih

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

Enkratni odmerki, pri katerih je potrebna več kot ena kapsula:

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

dve 75 mg kapsuli

Ocena ledvičnega delovanja pred in med zdravljenjem

Pred uvedbo zdravljenja je treba s Schwartzovo formulo oceniti hitrost glomerulne filtracije (eGFR) (metodo za oceno kreatinina je treba preveriti v 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 4.

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

Trajanje uporabe

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

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. 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 z parenteralnim antikoagulantom:

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

Zamenjava parenteralnega antikoagulanta z dabigatraneteksilatom:

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

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 bi bil učinek antagonista vitamina K z INR meritvijo merodajen šele 2 dni po ukinitvi dabigatraneteksilata. Do tedaj je treba vrednosti INR previdno interpretirati.

Zamenjava antagonistov vitamina K z dabigatraneteksilatom:

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 celo s kozarcem vode, da se olajša prehod v želodec.

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

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda ledvična okvara ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) pri odraslih bolnikih,
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pri pediatričnih bolnikih,
- aktivna, klinično pomembna krvavitev;
- poškodba ali bolezensko stanje, ki se smatra kot večji dejavnik tveganja za velike 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, rivaroksabana, 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 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 koncentracije (glejte tudi poglavje 4.9).

V kliničnih preskušanjih je bila uporaba dabigatraneteksilata povezana z večjim odstotkom večjih krvavitve v prebavilih. Povečano tveganje so opazili pri starejših (≥ 75 let) pri odmerjanju 150 mg dvakrat na dan. Nadaljnji dejavniki tveganja (glejte tudi preglednico 5) so tudi sočasno zdravljenje z zaviralci agregacije trombocitov, kot sta klopidoogrel in acetilsalicilna kislina (ASK), ali nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) in prisotnost ezofagitisa, gastritisa ali gastroezofagealne refluxa.

Dejavniki tveganja

V preglednici 5 so povzeti dejavniki, ki lahko povečajo tveganje krvavitve.

Preglednica 5: Dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev

	Dejavnik tveganja
Farmakodinamični in kinetični dejavniki	Starost ≥ 75 let
Dejavniki, ki povečajo raven dabigatrana v plazmi	<u>Glavni:</u> <ul style="list-style-type: none">• zmerna 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. amiodarona, verapamila, kinidina in tikagrelorja; glejte poglavje 4.5) <u>Manj pomembni:</u> <ul style="list-style-type: none">• majhna telesna masa (< 50 kg) pri odraslih bolnikih
Farmakodinamične interakcije (glejte poglavje 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• ASK in drugi zaviralci agregacije trombocitov, kot je klopidogrel• NSAR• SSRI ali SNRI• druga zdravila, ki lahko povzročijo motnje hemostaze
Bolezni/postopki, ki povečujejo tveganje krvavitve	<ul style="list-style-type: none">• prirojene ali pridobljene motnje strjevanja krvi• trombocitopenija ali okvare delovanja trombocitov• nedavna biopsija, večja poškodba• bakterijski endokarditis• ezofagitis, gastritis ali gastroezofagealni refluks

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

Sočasne uporabe dabigatraneteksilata z zaviralci P-gp pri pediatričnih bolnikih niso raziskovali, vendar lahko poveča tveganje za 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

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 velike krvavitve, je treba natančno presoditi o koristi in tveganju. Dabigatraneteksilat uvedemo le, če je korist večja od tveganj krvavitve.

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

Natančen kliničen nadzor

Za odkrivanje znakov krvavitev ali anemije, priporočamo pozorno spremljanje ves čas zdravljenja, še zlasti pri kombinaciji dejavnikov tveganja (glejte zgornjo preglednico 5). Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata skupaj z verapamilom, amiodaronom, kinidinom ali klaritromicinom (zaviralci P-gp), predvsem ob pojavu krvavitve, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (glejte poglavje 4.5).

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

Uporaba zaviralcev protonske črpalke

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

Laboratorijski parametri za koagulacijo

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

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

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

Preglednica 6 kaže najnižje mejne vrednosti koagulacijskih preskusov pri odraslih bolnikih, ki lahko kažejo na povečano tveganje krvavitve. Ustrezne mejne vrednosti za pediatrične bolnike niso znane (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 6: Najnižje mejne vrednosti koagulacijskih testov pri odraslih bolnikih, ki lahko kažejo na zvečano tveganje za krvavitev

Preskus (najnižja vrednost)	Indikacija	
		Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
EKT [x-kratna zgornja meja normalne vrednosti]	ni podatkov	> 3

aPTČ [x-kratna zgornja meja normalne vrednosti]	> 1,3	> 2
INR	ga ne določamo	ga ne določamo

Uporaba fibrinolitičnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi

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

Kirurški in drugi medicinski posegi

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

Bolniki lahko med kardioverzijo nadaljujejo jemanje dabigatraneteksilata. O zdravljenju z dabigatraneteksilatom 110 mg dvakrat na dan pri bolnikih, pri katerih bo izvedena kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije, ni podatkov (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 dabigatrana je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina (idarucizumab). Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

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

Subakutna operacija ali subakutne intervencije

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

Načrtovana operacija

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

V preglednici 7 so zbrana navodila o ukinitvi zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih.

Preglednica 7: Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih

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

Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih je povzet v preglednici 8.

Preglednica 8: Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih

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

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

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

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

Pooperativno obdobje

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 ledvičnim delovanjem (glejte tudi preglednico 5), je treba zdraviti previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

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

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

Operacija kolčnega zloma

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

Jetna okvara

Bolnike s povečanimi jetrnimi encimi na več kot 2-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN) so iz glavnih kliničnih preskušanj izključili. Za to podskupino bolnikov z zdravljenjem ni izkušenj, zato

uporabe dabigatraneteksilata za to skupino bolnikov ne priporočamo. Jetna 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 antikoagulantami z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo 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 klopido-grel ali samo klopido-grel.

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 antikoagulant, ki se daje parenteralno.

Informacije o pomožnih snoveh

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S prenosom povezane interakcije

Dabigatraneteksilat je substrat za efluksni transportni P-gp. Sočasno dajanje zaviralcev P-gp (glejte preglednico 9) 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 9: S prenosom 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) ali večkratne odmerke verapamila (povečanje C_{max} za približno 1,6-krat in AUC za približno 1,5-krat).

	Če so verapamil dajali 2 uri po dabigatraneteksilatu, ni bilo opažene večje interakcije (C_{max} se je povečala za približno 1,1-krat, AUC pa za približno 1,2-krat). To lahko pojasnimo z dokončano absorpcijo dabigatrana po 2 urah.
Amiodaron	Pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata in enkratnega peroralnega odmerka amiodarona po 600 mg se obseg in hitrost absorpcije amiodarona 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 amiodaronove dolge razpolovne dobe je interakcija možna še tedne po ukinitvi amiodarona (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
Kinidin	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).
Klaritromicin	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.
Tikagrelor	Ko so enkratni odmerki dabigatraneteksilata po 75 mg uporabili hkrati s polnilnim odmerkom tikagrelorja po 180 mg, sta se AUC in C_{max} dabigatrana povečala za 1,73-krat oziroma 1,95-krat. Po večkratnih odmerkih tikagrelorja po 90 mg, dvakrat na dan, se izpostavljenost dabigatranu poveča za 1,56-krat, C_{max} in AUC pa za 1,46-krat. Pri sočasnem dajanju polnilnega odmerka tikagrelorja 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 tikagrelorja 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 tikagrelorja s polnilnim odmerkom. Pri sočasnem dajanju odmerka tikagrelorja po 90 mg dvakrat na dan (vzdrževalni odmerek) in odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg sta se prilagojeni $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali za 1,26-krat in 1,29-krat.
Posakonazol	Do določene mere zavira P-gp tudi posakonazol, vendar ta učinek ni klinično raziskan. Pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in posakonazola je potrebna previdnost.
<i>Induktorji P-gp</i>	
<i>Sočasni uporabi se je treba izogibati</i>	
Na primer rifampicin, šentjanževka (Hypericum perforatum), karbamazepin ali fenitoin	Sočasna uporaba predvidoma zmanjša 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 nadaljnega povečanja biološke uporabnosti.

<i>Zaviralci proteaze, kot je ritonavir</i>	
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Na primer ritonavir in kombinacije ritonavirja z drugimi zaviralci proteaz	Ta zdravila vplivajo na P-gp (kot zaviralci ali induktorji). Ker jih niso raziskovali, sočasnega dajanja z dabigatraneteksilatom ne priporočajo.
<i>Substrat P-gp</i>	
Digoksin	V študiji na 24 zdravih osebah, kjer so dabigatraneteksilat dajali sočasno z digoksinom, niso zasledili spremenjene izpostavljenosti digoksinu ali klinično pomembno spremenjene izpostavljenosti dabigatranu.

Antikoagulantni in zaviralci agregacije trombocitov

Ni izkušenj ali je malo izkušenj z jemanjem naslednjih zdravil, ki lahko povečajo tveganje krvavitve, če se jih uvede sočasno z dabigatraneteksilatom: antikoagulantni, kot so nefrakcionirani heparin (NFH), nizkomolekularni heparini (NMH) in derivati heparina (fondaparinuksa, desirudina); trombolitiki in antagonisti vitamina K, rivaroksaban ali drugi peroralni antikoagulantni (glejte poglavje 4.3) ter zaviralci agregacije trombocitov, kot so antagonisti receptorjev GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran in sulfpirazon (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 antikoagulantnega 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 10: Medsebojno delovanje z antikoagulanti in zaviralci agregacije trombocitov

NSAR	Ugotovljeno je bilo, da dajanje NSAR za kratkotrajno analgezijo v povezavi z dabigatraneteksilatom ne poveča tveganja krvavitve. Pri kronični uporabi NSAR se je v študiji RE-LY tveganje krvavitve ob dajanju dabigatraneteksilata in varfarina povečalo za 50 %.
Klopidogrel	Pri mladih zdravih prostovoljcih se pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in klopidogrela čas kapilarne krvavitve v primerjavi z monoterapijo s klopidogrelom ni dodatno podaljšal. Poleg tega so bili dabigatranova $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ ter merila za določanje učinka dabigatrana na strjevanje krvi ali zaviranje agregacije trombocitov kot merilo za učinek klopidogrela v glavnem nespremenjeni, ko so primerjali kombinirano zdravljenje in ustrezne monoterapije. Pri polnilnem odmerku klopidogrela po 300 ali 600 mg sta se dabigatranovi $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,s}$ povečali za približno 30 do 40 % (glejte poglavje 4.4).
ASA	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 11: Druga medsebojna delovanja**

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

Interakcije, povezane z dabigatraneteksilatom in presnovnimi lastnostmi dabigatrana

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

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

Dojenje

Ni kliničnih podatkov o vplivu dabigatrana na dojenčke med dojenjem.

Med zdravljenjem z dabigatraneteksilatом mora ženska prenehati dojiti.

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov pri ljudeh.

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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 dabigatraneteksilatом.

Skupno so se neželene reakcije pojavile pri približno 9 % bolnikov, ki so jim operativno načrtovano vstavili umetni kolk ali koleno (kratkotrajno zdravljenje do 42 dni), 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 prejemali za preprečitev GVT/PE.

Dogodki, o katerih najpogosteje poročajo, so krvavitve, ki so se pojavile pri približno 14 % bolnikov, ki se kratkotrajno zdravijo v sklopu operativne vstavitve umetnega kolka ali kolena, pri 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).

Ker populaciji bolnikov, ki prejemajo zdravljenje pri teh treh indikacijah, nista primerljivi in sodijo krvavitve v več skupin organskih sistemov, je povzetek velikih in vseh krvavitev razdeljen po indikacijah. Podan je v preglednicah 13–17.

Čeprav je v kliničnih študijah sicer redka po pogostnosti, 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 12 so navedeni neželeni učinki iz študij in podatki iz obdobja trženja za indikacije primarnega preprečevanja VTE po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena, preprečevanja tromboembolične možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, zdravljenja GVT/PE 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 12: Neželeni učinki

Organski sistem / prednostno poimenovanje	Pogostnost		
	Primarno preprečevanje VTE po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena	Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo	Zdravljenje GVT/PE in preprečevanje GVT/PE
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija	občasni	pogosti	občasni
znižana raven hemoglobina	pogosti	občasni	neznana pogostnost
trombocitopenija	redki	občasni	redki
znižana raven hematokrita	občasni	redki	neznana pogostnost
nevtropenija	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
agranulocitoza	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema			
preobčutljivost za zdravilo	občasni	občasni	občasni
izpuščaj	redki	občasni	občasni
pruritus	redki	občasni	občasni
anafilaktična reakcija	redki	redki	redki
angioedem	redki	redki	redki
urtikarija	redki	redki	redki
bronhospazem	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni živčevja			
znotrajlobanjska krvavitev	redki	občasni	redki
Žilne bolezni			
hematom	občasni	občasni	občasni
krvavitev	redki	občasni	občasni

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

drenaža po postopku	redki	-	-
---------------------	-------	---	---

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

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

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

Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji

V preglednici 13 je za različna odmerka navedeno število (%) bolnikov, ki so v dveh ključnih kliničnih študijah preprečevanja VTE med zdravljenjem utrpeli neželeni učinek krvavitvev.

Preglednica 13: Število (%) bolnikov, ki so imeli neželeni učinek v obliki krvavitve

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

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

V preglednici 14 so navedene krvavitve, razdeljene na velike in vse krvavitve, iz ključne študije, v kateri so proučevali preprečevanje tromboembolične možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo.

Preglednica 14: Dogodki krvavitev 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
Velika krvavitev	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakranialna krvavitev	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Krvavitev v prebavilih	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Usodna krvavitev	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Manjša krvavitev	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 krvavitev 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 krvavitev. Pri preizkušancih, ki so bili naključno uvrščeni v zdravljenje z dabigatraneteksilatom po 110 mg dvakrat na dan, je bilo tveganje večjih krvavitev 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 večjih krvavitev v prebavilih značilno večje kot v skupini, ki je jemala varfarin (razmerje ogroženosti 1,48 [$p = 0,0005$]). Ta učinek so pretežno opazili pri 75-letnih bolnikih ali starejših.

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 velikih krvavitev, k povečanju krvavitev 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 15 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 velika krvavitev, velika ali klinično pomembna krvavitev in vse krvavitve značilno redkejši kot pri varfarinu, na 5-odstotni nominalni ravni alfa.

Preglednica 15: 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-odstotni interval zaupanja)
Bolniki, vključeni v analizo o varnosti	2456	2462	
Velike krvavitve	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
intrakranialna krvavitve	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
velika krvavitve v prebavilih	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
življenjsko nevarna krvavitve	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Velike 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 16 so podatki o krvavitvah v ključni študiji RE-MEDY, študiji o preprečevanju GVT in PE. Nekatere krvavitve (velike 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 16: Dogodki krvavitve v študiji RE-MEDY, v kateri so proučevali preprečevanje GVT in PE

	Dabigatraneksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin	Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)
Zdravljeni bolniki	1430	1426	
Velike krvavitve	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
intrakranialna krvavitve	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	izračun ni možen*
velike krvavitve v prebavilih	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	izračun ni možen*
življenjsko nevarna krvavitve	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	izračun ni možen*
Velika krvavitve/klinično pomembna 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 17 so podatki o krvavitvah v ključni študiji RE-SONATE, študiji o preprečevanju GVT in PE. Stopnja kombinacije velikih krvavitve/klinično pomembnih krvavitve in stopnja vseh krvavitve je bila na 5-odstotni nominalni ravni alfa značilno nižja pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri zdravljenih z dabigatraneksilatom.

Preglednica 17: Dogodki krvavitve v študiji RE-SONATE, v kateri so proučevali preprečevanje GVT in PE

	Dabigatraneksilat 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom (95-odstotni interval zaupanja)
Zdravljeni bolniki	684	659	
Velike krvavitve	2 (0,3 %)	0	izračun ni možen*
intrakranialna krvavitve	0	0	izračun ni možen*
velike krvavitve v prebavilih	2 (0,3 %)	0	izračun ni možen*
življenjsko nevarne krvavitve	0	0	izračun ni možen*
Velika 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 starosti.

Na splošno se pri otrocih pričakuje enakvarnostni 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 18 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 18: Neželeni učinki

	Pogostnost
Organski sistem / prednostno poimenovanje	zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
znižana raven hemoglobina	občasni
trombocitopenija	pogosti
znižana raven hematokrita	občasni
nevtropenija	občasni
agranulocitoza	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost za zdravilo	občasni
izpuščaj	pogosti
pruritus	občasni
anafilaktična reakcija	neznana pogostnost
angioedem	neznana pogostnost
urtikarija	pogosti
bronhospazem	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	
znotrajlobanjska krvavitev	občasni
Žilne bolezni	
hematom	pogosti
krvavitev	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni

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

Krvavitve

V dveh preskušanjih faze III za indikacijo zdravljenja VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih se je pri skupno 7 bolnikih (2,1 %) pojavila velika krvavitev, pri 5 bolnikih (1,5 %) klinično pomembna ne-velika 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 %). Velika 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 nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

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

Ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

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

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

Uporabiti je možno koncentrate koagulacijskih faktorjev (aktivirane ali neaktivirane) ali rekombinantni faktor VIIa. Na voljo je nekaj eksperimentalnih podatkov, ki kažejo na možen pomen teh zdravil pri odpravi antikoagulacijskega učinka dabigatrana, zelo malo podatkov pa je o njihovi uporabnosti v klinični rabi in možnem tveganju povratne 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 simptomatičnega zdravljenja je treba uvajati po zdravnikovi presoji.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

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

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

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

EKT je lahko neposredno merilo aktivnosti neposrednih zaviralcev trombina.

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

Na splošno lahko predvidevamo, da opisana merila antikoagulacijskega delovanja kažejo raven dabigatrana in da jih je možno uporabiti kot vodilo pri ocenjevanju tveganja krvavitve. Pri tem sicer velja, da je preseganje 90. percentila najnižjih ravni dabigatrana ali vrednosti preskusa koagulacije, kot je aPTČ, takrat ko so najnižje (za mejne vrednosti aPTČ glejte poglavje 4.4, preglednica 6), povezano s povečanim tveganjem krvavitve.

Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji

Geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, izmerjene ob koncu odmernega intervala (tj. 24 ur po odmerku 220 mg dabigatrana), je bila povprečno 22,0 ng/ml, njen razpon pa je bil 13,0 do 35,7 ng/ml (od 25. do 75. percentila) (glejte poglavje 4.4). Geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, izmerjene ob koncu odmernega intervala (tj. 24 ur po odmerku 220 mg dabigatrana), je bila povprečno 22,0 ng/ml, njen razpon pa je bil 13,0 do 35,7 ng/ml (od 25. do 75. percentila) (glejte poglavje 4.4).

V namenski študiji, ki je zajela samo bolnike z zmerno ledvično okvaro (z očistkom kreatinina CrCl 30 do 50 ml/min), zdravljene z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg na dan, je povprečna geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, izmerjene ob koncu odmernega intervala, znašala 47,5 ng/ml, v razponu od 29,6 do 72,2 ng/ml (v razponu od 25. do 75. percentila).

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

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

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

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 prejemali 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 najnižji 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 dabigatraneteksilatom 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.

Klinična preskušanja pri profilaksi VTE po operativni vstavitvi večjega umetnega sklepa

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

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

V obeh študijah je bil primarni opazovani dogodek sestavljeni opazovani dogodek, in sicer vsi venski tromboembolični dogodki (vključno s pljučno embolijo, proksimalno in distalno globoko vensko trombozo, simptomatsko ali nesimptomatsko, odkrito med rutinsko venografijo) in umrljivost iz vseh

vzrokov. Sekundarni opazovani dogodek, ki velja za klinično pomembnejšega, je bil sestavljeni opazovani dogodek, in sicer večji venski trombembolični dogodek (tudi pljučna embolija in proksimalna globoka venska tromboza, simptomatska ali nesimptomatska, odkrita med rutinsko venografijo) in umrljivost, povezana z venskim trombemboličnim dogodkom.

Izsledki obeh študij so pokazali, da antitrombotični učinek 220 mg in 150 mg dabigatraneteksilata ni statistično manjši od učinka enoksaparina, če upoštevamo skupno pojavnost trombemboličnih dogodkov in umrljivost iz vseh vzrokov. Točkovna ocena pogostnosti večjih trombemboličnih dogodkov in umrljivosti v povezavi s trombemboličnim dogodkom je bila za odmerek 150 mg nekoliko slabša kot pri enoksaparinu (preglednica 19). Pri odmerku 220 mg so bili izidi boljši, saj je bila točkovna ocena za večje trombembolične dogodke nekoliko boljša kot pri enoksaparinu (preglednica 19).

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

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

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

Podatki o venskih trombemboličnih dogodkih in z njimi povezani umrljivosti so bili homogeni glede na primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti. Navedeni so v preglednici 19.

Podatki o opazovanem dogodku skupna pogostnost venskih trombemboličnih dogodkov in umrljivost iz vseh vzrokov so navedeni v preglednici 20.

Podatki o opazovanem dogodku velike krvavitve so v preglednici 21.

Preglednica 19: Analiza hujše VTE in z VTE povezane umrljivosti med zdravljenjem v študijah na področju ortopedske kirurgije RE-MODEL in RE-NOVATE

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

Preglednica 20: Analiza skupne pogostnosti venskih trombemboličnih dogodkov in umrljivosti iz vseh vzrokov med zdravljenjem v študijah na področju ortopedske kirurgije RE-NOVATE in RE-MODEL

Študija	Dabigatraneteksilat 220 mg enkrat dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg enkrat dnevno	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kolk)			
N	880	874	897

Pojavnost (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Razmerje tveganja glede ne enoksaparin	0,9	1,28	
95 % IZ	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (koleno)			
N	503	526	512
Pojavnost (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,5)
Razmerje tveganja glede ne enoksaparin	0,97	1,07	
95 % IZ	0,82; 1,13	0,92; 1,25	

Preglednica 21: Večji dogodki s krvavitvijo pri zdravljenju v študijah RE-MODEL in RE-NOVATE

Študija	Dabigatraneteksilat 220 mg enkrat dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg enkrat dnevno	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kolk)			
Zdravljeni bolniki N	1146	1163	1154
Število večjih dogodkov s krvavitvijo N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koleno)			
Zdravljeni bolniki N	679	703	694
Število večjih dogodkov s krvavitvijo N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

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 prikrita 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 velikih 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 velikih 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 22 do 24 so podrobno navedeni ključni podatki za vso populacijo:

Preglednica 22: 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-odstotni 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 23: 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)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
Vrednost p	0,3553	0,0001	
Sistemski embolični dogodki			
Pojavnost (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni 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-odstotni 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-odstotni IZ)	0,31 (0,17; 0,6)	0,26 (0,14; 0,49)	
Vrednost p	0,0001	< 0,0001	

% pomeni letni odstotek dogodkov

Preglednica 24: 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-odstotni 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-odstotni 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 25-26 so navedeni podatki o primarnem opazovanem dogodku, na podlagi katerega so ocenili učinkovitost in varnost zdravljenja v ustreznih podgrupacijah:

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

Preglednica 25: Razmerje ogroženosti in 95-odstotni IZ za možgansko kap ali sistemske embolične dogodke po podskupinah

Opazovani dogodek	Dabigatraneteksilat po 110 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom	Dabigatraneteksilat po 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 veliki krvavitvi, so ugotovili interakcijo med učinkom zdravljenja in starostjo. Relativno tveganje krvavitve 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 klopidogrela 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 26: Razmerje ogroženosti in 95-odstotni IZ za velike krvavitve po podskupinah

Opazovani dogodek	Dabigatraneteksilat po 110 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom	Dabigatraneteksilat po 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 klopidrogela	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 prikriti 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 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 velike 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. Velika 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.

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 dabigatraneteksilatom (110 mg ali 150 mg dvakrat na dan) plus klopidogrel ali tikagrelor (antagonist P2Y12) v primerjavi s trojno terapijo z varfarinom (prilagojeno za INR 2,0-3,0) plus klopidogrel ali tikagrelor 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 dabigatraneteksilatom 110 mg dvakrat na dan, dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 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 dabigatraneteksilatom 110 mg ali trojno terapijo z varfarinom. Primarni opazovani dogodek je bil sestavljeni opazovani dogodek velikih krvavitev po opredelitvi ISTH ali klinično pomembna ne-velika krvavitev.

Incidenca primarnega opazovanega dogodka je bila 15,4 % (151 bolnikov) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 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 dabigatraneteksilatom 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). Velikih krvavitev po TIMI (tromboliza pri miokardnem infarktu) kot del opisne analize, je bilo v obeh skupinah z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom manj kot v skupini s trojno terapijo z varfarinom: 14 dogodkov (1,4 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 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 dabigatraneteksilatom 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 dabigatraneteksilatom sta imeli nižje stopnje možganskih krvavitev kot ustrezna skupina s trojno terapijo z varfarinom: 3 dogodki (0,3 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 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 dabigatraneteksilatom 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, trombomboličnih dogodkov (miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija) ali nenačrtovane revaskularizacije je bila v obeh skupinah z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 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 dabigatraneteksilatom in skupino s trojno terapijo z varfarinom ni bilo.

Ta študija je pokazala, da dvojna terapija z dabigatraneteksilatom in antagonisti P2Y12 znatno zmanjša tveganje krvavitve v primerjavi s skupino s trojno terapijo z varfarinom, in neinferiornost sestavljenih trombomboličnih 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 simptomatične GVT in/ali PE in z njima povezane umrljivosti v 6-mesečnem obdobju zdravljenja.

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 dabigatraneteksilat 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 27: 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 simptomatične GVT in z njo povezane smrti	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundarni učinkovitostni opazovani dogodki		
Ponovitev simptomatične GVT in smrti iz vseh vzrokov	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomatična GVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95-odstotni interval zaupanja	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomatična PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Smrti zaradi VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Smrti vseh vzrokov	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95-odstotni interval zaupanja	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 simptomatične 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 %.

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 28: Analiza primarnih in sekundarnih učinkovitostnih opazovanih dogodkov (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 simptomatične VTE in z njo povezana smrt	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)	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-odstotni interval zaupanja		
meja enakovrednosti	2,8	
Sekundarni učinkovitostni opazovani dogodki		
Ponovitev simptomatske VTE in smrti vseh vzrokov	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95-odstotni interval zaupanja	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomatska GVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Simptomatska PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Smrti zaradi VTE	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Smrti vseh vzrokov	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cilj študije RE-SONATE je bil oceniti superiornost dabigatraneteksilata v primerjavi s placebom pri preprečevanju ponovitve simptomatične GVT in/ali PE pri bolnikih, ki so že končali 6- do 18-mesečno zdravljenje z antagonistami 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 simptomatične 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 odstotek venskih trombembolij pri bolnikih, ki so se zdravili z dabigatraneteksilatom 6,9 %, v skupini, ki je jemala placebo, pa 10,7 % (razmerje ogroženosti 0,61 (95-odstotni interval zaupanja 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Preglednica 29: Analiza podatkov o primarnih in sekundarnih učinkovitostnih opazovanih dogodkih (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 simptomatične VTE in z njo povezane smrti	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom (95-odstotni interval zaupanja)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-vrednost za superiornost	< 0,0001	
Sekundarni učinkovitostni opazovani dogodki		
Ponovitev simptomatične VTE in smrti vseh vzrokov	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomatična GVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomatična PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Smrti zaradi VTE	0 (0)	0 (0)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Nepojasnjene smrti	0 (0)	2 (0,3 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Smrti vseh vzrokov	0 (0)	2 (0,3 %)
95-odstotni interval zaupanja	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 velikih krvavitvah prevladovali hemoragični perikardialni izlivi, zlasti pri bolnikih, ki so dabigatraneteksilat začeli uporabljati zgodaj (to je 3. dan) po operativni vstavitvi umetne srčne zaklopke (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Klinična preskušanja pri profilaksi VTE po operativni vstavitvi večjega umetnega sklepa 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 primarno preprečevanje VTE pri bolnikih po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena in 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

Študijo DIVERSITY so izvedli, da bi dokazali učinkovitost in varnost dabigatraneteksilata v primerjavi s standardno nego (SN) za zdravljenje VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Študija je bila zasnovana kot odprta, randomizirana študija neinferiornosti s paralelnimi skupinami. Vključene bolnike so randomizirali po shemi 2 : 1, bodisi v skupino, ki je prejela dabigatraneteksilat v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina) (odmerki so bili prilagojeni glede na starost in telesno maso), bodisi SN z nizkomolekularnimi heparini (NMH) ali antagonisti vitamina K ali fondaparinuksom (1 bolnik, star 12 let). Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen opazovani dogodek bolnikov s popolno raztopitvijo tromba, odsotnostjo ponovitve VTE in odsotnostjo umrljivosti, povezane z VTE. Merila za izključitev so vključevala aktivni meningitis, encefalitis in znotrajlobanjski absces. Skupno so randomizirali 267 bolnikov. Od teh se je 176 bolnikov zdravilo z 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 velikih 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 velike 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 velike krvavitve (VK) ali klinično pomembne ne-velike (KPNV) krvavitve (med zdravljenjem) so poročali pri 6 bolnikih (3,4 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 3 bolnikih (3,3 %) v skupini, ki je prejela SN.

Odprto, prospektivno, kohortno, multicentrično študijo faze III z eno skupino za oceno varnosti (1160.108) so izvedli, da bi ocenili varnost dabigatraneteksilata pri preprečevanju ponovitve VTE pri

pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Vključitev v študijo je bila dovoljena bolnikom, ki so potrebovali nadaljnjo antikoagulacijo zaradi prisotnosti kliničnega dejavnika tveganja po dokončanju začetnega zdravljenja za potrjeno VTE (ki je trajalo vsaj 3 mesece) ali po zaključku študije DIVERSITY. Bolniki, ki so izpolnjevali merila za vključitev, so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina), dokler ni bil klinični dejavnik tveganja odpravljen ali do največ 12 mesecev. Primarni opazovani dogodki študije so vključevali ponovitev VTE, velike in manjše krvavitve ter umrljivost (skupno in povezano s trombotičnimi ali trombemboličnimi dogodki) po 6 in 12 mesecih. Izide je ocenila neodvisna zakrita komisija za vrednotenje.

Skupno je bilo v študijo vključenih 214 bolnikov; od teh je bilo 162 bolnikov v 1. starostni skupini (od 12 do manj kot 18 let), 43 bolnikov je bilo v 2. starostni skupini (od 2 do manj kot 12 let), 9 pa jih je bilo v 3. starostni skupini (od rojstva do manj kot 2 leti). Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih po začetku zdravljenja pojavila z oceno potrjena ponovitev VTE. O z oceno potrjenih krvavitvah med zdravljenjem so v prvih 12 mesecih poročali pri 48 bolnikih (22,5 %). Večina krvavitev je bila manjših. Pri 3 bolnikih (1,4 %) se je v prvih 12 mesecih pojavila z oceno potrjena velika krvavitev. Pri 3 bolnikih (1,4 %) so v prvih 12 mesecih poročali o z oceno potrjeni krvavitvi KPNV. Pojavila se ni nobena smrt med zdravljenjem. Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih pojavil potrombotični sindrom (PTS) ali poslabšanje PTS.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Absorpcija

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

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

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

Pri peroralnem jemanju se lahko biološka uporabnost po enkratnem odmerku poveča za 75 %, v stanju dinamičnega ravnovesja pa za 37 %, v primerjavi z referenčno kapsulo, ko pelete jemljemo brez ovoja iz 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 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 ledvičnem delovanju je razpolovna doba podaljšana, kot je navedeno v preglednici 30.

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

Preglednica 30: Razpolovna doba skupnega dabigatrana pri zdravih preizkušancih in preizkušancih z okvarjenim ledvičnim delovanjem

hitrost glomerulne filtracije (CrCl) [ml/min]	geometrična sredina (gCV%; razpon) razpolovna doba [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
≥ 50 – < 80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥ 30 – < 50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

Poleg tega je bila izpostavljenost dabigatranu (pri najnižji in najvišji vrednosti) ocenjena v prospektivni odprti randomizirani farmakokinetični študiji pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf) s hudo 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 administracijo 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.

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 ravnotežnem stanju 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 75 let starih preizkušancih in starejših za 31 % večje, pri mlajših od 65 let pa za 22 % manjše kot pri tistih med 65. in 75. letom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

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

Telesna masa

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

Spol

Izpostavljenost zdravilni učinkovini v študijah o preprečevanju VTE je bila približno 40 % do 50 % večja pri bolnicah, prilagajanja odmerka pa ne priporočajo. 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 zdravilnimi učinkovinami: atorvastatinom (CYP3A4), digoksinom (interakcija s prenosnim P-gp) in diklofenakom (CYP2C9).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

vinska kislina (E334)

hipromeloza (E464)

smukec (E553b)

hidroksipropilceluloza (E463)

premreženi natrijev karmelozat (E468)

magnezijev stearat (E572)

Ovojnica kapsule

titanov dioksid (E171)

hipromeloza (E464)

Črno tiskarsko črnilo

šelak (E904)

propilen glikol (E1520)

črni železov oksid (E172)

kalijev hidroksid (E525)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Plastenka: po prvem odprtju: 60 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz OPA/Alu/PE-PET s sušilnim sredstvom/Alu/PE, ki vsebujejo 10, 30, 60, 100 in 180 trdih kapsul v škatli.

Perforirani pretisni omoti za enkratne odmerke iz OPA/Alu/PE-PET s sušilnim sredstvom/Alu/PE, ki vsebujejo 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 in 180 x 1 trdo kapsulo v škatli.

Plastenka iz propilena z za otroke varno zaporko s 60 trdimi kapsulami 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

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

EU/1/22/1665/007
EU/1/22/1665/008
EU/1/22/1665/009
EU/1/22/1665/010
EU/1/22/1665/011
EU/1/22/1665/012
EU/1/22/1665/013
EU/1/22/1665/014
EU/1/22/1665/015
EU/1/22/1665/016
EU/1/22/1665/026

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. maj 2023.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje dabigatraneteksilat mesilat v količini, ki ustreza 150 mg dabigatraneteksilata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Kapsula velikosti »0« (pribl. 22 x 8 mm) z belim, neprozornim pokrovčkom in belim neprozornim telesom. Na pokrovčku kapsule je s črnim črnilom vtisnjena oznaka »MD«, na telesu pa oznaka »150«. Kapsula vsebuje mešanico belo do bledorumeno obarvanih peletov in bledorumeno obarvan granulat.

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 prejšnja 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 glede na starost prilagojene oblike odmerjanja glejte poglavje 4.2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Dabigatraneteksilat Accord trde kapsule se lahko uporabljajo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Pri tej skupini bolnikov so lahko bolj primerne druge farmacevtske oblike, kot so obložena zrnca, ki se lahko uporabljajo pri otrocih, mlajših od 12 let, takoj ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano. Druge farmacevtske oblike, kot sta prašek in vehikel za peroralno raztopino, se lahko uporabljajo le pri otrocih, starih manj kot 1 leto.

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 NVAF in enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)
Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (GVT/PE)

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

Preglednica 1: Priporočila o odmerjanju pri 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
<u>Priporočeno zmanjšanje odmerka</u>	
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	
<u>Razmisliti o zmanjšanju odmerka</u>	
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 krvavitve
Bolniki z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek (CrCl) 30-50 ml/min)	
Bolniki z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom	
Drugi bolniki s povečanim tveganjem krvavitve	

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 zaradi 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 ledvičnega delovanja pred in med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom

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

- Ledvično delovanje 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).
- Ledvično delovanje 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 ledvično delovanje 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).

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

Trajanje uporabe

Trajanje uporabe dabigatraneteksilata pri indikacijah za 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 krvavitve individualno prilagoditi (glejte poglavje 4.4). Kratkotrajno zdravljenje (najmanj 3 mesece) mora temeljiti na prehodnih dejavnikih tveganja (kot so nedavna operacija, poškodba, imobilizacija), dolgotrajnejše pa na trajnih dejavnikih tveganja ali idiopatični GVT ali PE.

Izpuščeni odmerek

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 bi bil učinek antagonist vitamina K z INR meritvijo merodajen šele 2 dni po ukinitvi dabigatraneteksilata. Do tedaj je treba vrednosti INR previdno interpretirati.

Zamenjava antagonistov vitamina K z dabigatraneteksilatom:
Antagoniste vitamina K je treba ukiniti. Dabigatraneteksilat lahko uvedemo, kakor hitro je INR < 2,0.

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 dabigatraneteksilatom ni potrebno 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 dabigatraneteksilatom 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 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 2 zgoraj). Pri odkrivanju bolnikov s povečanim tveganjem krvavitve zaradi povečane izpostavljenosti dabigatranu je lahko v pomoč koagulacijski test (glejte poglavje 4.4). Če je izpostavljenost dabigatranu pri bolnikih z velikim tveganjem 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 velike krvavitve v prebavilih presoditi o zmanjšanju odmerka (glejte preglednico 2 zgoraj in poglavje 4.4).

Ledvična okvara

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

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($\text{CrCl} 50 - \leq 80 \text{ ml/min}$) prilagajanje odmerka ni potrebno. Priporočeni odmerek dabigatraneteksilata za bolnike z zmerno ledvično okvaro ($\text{CrCl} 30-50 \text{ ml/min}$) 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 amiodaron, kinidin ali verapamil

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

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, je priporočeno zmanjšanje odmerkov (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 starost in telesno maso.

Za kombinacije telesne mase in starosti, ki niso navedene v tabeli odmerjanja, ni mogoče podati priporočil glede odmerjanja.

Preglednica 3: Enkratni in skupni dnevni odmerki dabigatraneteksilata v miligramih (mg) glede na telesno maso bolnika v kilogramih (kg) in starost v letih

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

Enkratni odmerki, pri katerih je potrebna več kot ena kapsula:

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:	kot dve 110 mg kapsuli
185 mg:	kot ena 75 mg in ena 110 mg kapsula
150 mg:	kot ena 150 mg kapsula ali dve 75 mg kapsuli

Ocena ledvičnega delovanja pred in med zdravljenjem

Pred uvedbo zdravljenja je treba s Schwartzovo formulo oceniti hitrost glomerulne filtracije (eGFR) (metodo za oceno kreatinina je treba preveriti v 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 ledvično delovanje zmanjšalo ali poslabšalo (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji, v primeru sočasne uporabe nekaterih zdravil itd.), je med zdravljenjem treba ocenjevati ledvično delovanje.

Trajanje uporabe

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

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. 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 dabigatraneteksilatom:

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

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 bi bil učinek antagonistov vitamina K z INR meritvijo merodajen šele 2 dni po ukinitvi dabigatraneteksilata. Do tedaj je treba vrednosti INR previdno interpretirati.

Zamenjava antagonistov vitamina K z dabigatraneteksilatom:

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 celo s kozarcem vode, da se olajša prehod v želodec.

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

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda ledvična okvara ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) pri odraslih bolnikih,
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pri pediatričnih bolnikih,
- aktivna, klinično pomembna krvavitev;
- poškodba ali bolezensko stanje, ki se smatra kot večji dejavnik tveganja za velike krvavitve. To lahko vključuje obstoječo ali nedavno razjedo v prebavilih, maligne novotvorbe, pri katerih je velika verjetnost krvavitve; nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavno operacijo na možganih, hrbtenici ali očeh; nedavno intrakranialno krvavitev, znane varice požiralnika ali sum nanje, arteriovenske malformacije, žilne anevrizme ali večje intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti;
- sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefracioniranim heparinom (NFH), nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuks itd.), peroralnimi antikoagulantami (varfarin, rivaroksabana, 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 krvavitve ali sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na hemostazo z zaviranjem agregacije trombocitov. Med zdravljenjem se lahko krvavitev pojavi na katerem koli mestu. Pri nepojasnjenem 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).

V kliničnih preskušanjih je bila uporaba dabigatraneteksilata povezana z večjim odstotkom večjih krvavitve 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 antirevmatiki (NSAR) in prisotnost ezofagitisa, gastritisa ali gastroezofagealnega refluksa.

Dejavniki tveganja

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

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

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

Sočasne uporabe dabigatraneteksilata z zaviralci P-gp pri pediatričnih bolnikih niso raziskovali, vendar lahko poveča tveganje za 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

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 velike krvavitve, je treba natančno presoditi o koristi in tveganju. Dabigatraneteksilat uvedemo le, če je korist večja od tveganj krvavitve.

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

Natančen kliničen nadzor

Za odkrivanje znakov krvavitev ali anemije, priporočamo pozorno spremljanje ves čas zdravljenja, še zlasti pri kombinaciji dejavnikov tveganja (glejte zgornjo preglednico 4). Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata skupaj z verapamilom, amiodaronom, kinidinom ali klaritromicinom (zaviralci P-gp), predvsem ob pojavu krvavitve, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (glejte poglavje 4.5).

Za odkrivanje znakov krvavitev 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 protiučinkovine (idarucizumab) pri odraslih bolnikih. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

Uporaba zaviralcev protonske črpalke

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

Laboratorijski parametri za koagulacijo

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

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

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

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

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

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 glede na lokalni razpon referenčnih vrednosti.

Kirurški in drugi medicinski posegi

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

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 potrebno 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 dabigatrana je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina (idarucizumab). Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

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

Subakutna operacija ali subakutne intervencije

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

Načrtovana operacija

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

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

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

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

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

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

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

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

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

Pooperativno obdobje

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 ledvičnim delovanjem (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

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

Interakcija z induktorji P-gp

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

Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem, vključno z 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 antikoagulantami z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo 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 klopidogrel ali samo klopidogrel.

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 antikoagulant, ki se daje parenteralno.

Informacije o pomožnih snoveh

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S prenosom povezane interakcije

Dabigatraneteksilat je substrat za efluksni transportni 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 prenosom 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-∞} 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-∞} 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) ali večkratne odmerke verapamila (povečanje C _{max} za približno 1,6-krat in AUC za približno 1,5-krat).

	Če so verapamil dajali 2 uri po dabigatraneteksilatu, ni bilo opažene večje interakcije (C_{max} se je povečala za približno 1,1-krat, AUC pa za približno 1,2-krat). To lahko pojasnimo z dokončano absorpcijo dabigatrana po 2 urah.
Amiodaron	Pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata in enkratnega peroralnega odmerka amiodarona po 600 mg se obseg in hitrost absorpcije amiodarona 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 amiodaronove dolge razpolovne dobe je interakcija možna še tedne po ukinitvi amiodarona (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
Kinidin	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).
Klaritromicin	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.
Tikagrelor	Ko so enkratni odmerek dabigatraneteksilata po 75 mg uporabili hkrati s polnilnim odmerkom tikagrelorja po 180 mg, sta se AUC in C_{max} dabigatrana povečala za 1,73-krat oziroma 1,95-krat. Po večkratnih odmerkih tikagrelorja po 90 mg, dvakrat na dan, se izpostavljenost dabigatranu poveča za 1,56-krat, C_{max} in AUC pa za 1,46-krat. Pri sočasnem dajanju polnilnega odmerka tikagrelorja 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 tikagrelorja 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 tikagrelorja s polnilnim odmerkom. Pri sočasnem dajanju odmerka tikagrelorja po 90 mg dvakrat na dan (vzdrževalni odmerek) in odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg sta se prilagojeni $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali za 1,26-krat in 1,29-krat.
Posakonazol	Do določene mere zavira P-gp tudi posakonazol, vendar ta učinek ni klinično raziskan. Pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in posakonazola je potrebna previdnost.
<i>Induktorji P-gp</i>	
<i>Sočasni uporabi se je treba izogibati</i>	
Na primer rifampicin, šentjanževka (Hypericum perforatum), karbamazepin ali fenitoin	Sočasna uporaba predvidoma zmanjša 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 nadaljnega povečanja biološke uporabnosti.

<i>Zaviralci proteaze, kot je ritonavir</i>	
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Na primer ritonavir in kombinacije ritonavirja z drugimi zaviralci proteaz	Ta zdravila vplivajo na P-gp (kot zaviralci ali induktorji). Ker jih niso raziskovali, sočasnega dajanja z dabigatraneteksilatom ne priporočajo.
<i>Substrat P-gp</i>	
Digoksin	V študiji na 24 zdravih osebah, kjer so dabigatraneteksilat dajali sočasno z digoksinom, niso zasledili spremenjene izpostavljenosti digoksinu ali klinično pomembno spremenjene izpostavljenosti dabigatranu.

Antikoagulantni in zaviralci agregacije trombocitov

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

Podatki iz III. faze 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 antikoagulantnega 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 krvavitve. Pri kronični uporabi NSAR se je v študiji RE-LY tveganje krvavitve ob dajanju dabigatraneteksilata in varfarina povečalo za 50 %.
Klopidogrel	Pri mladih zdravih prostovoljcih se pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in klopidogrela čas kapilarne krvavitve v primerjavi z monoterapijo s klopidogrelom ni dodatno podaljšal. Poleg tega so bili dabigatranova $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ ter merila za določanje učinka dabigatrana na strjevanje krvi ali zaviranje agregacije trombocitov kot merilo za učinek klopidogrela v glavnem nespremenjeni, ko so primerjali kombinirano zdravljenje in ustrezne monoterapije. Pri polnilnem odmerku klopidogrela po 300 ali 600 mg sta se dabigatranovi $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,s}$ povečali za približno 30 do 40 % (glejte poglavje 4.4).
ASA	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 krvavitve v študiji RE-LY pri vseh zdravljenih skupinah.
<i>Snovi, ki vplivajo na želodčni pH</i>	
Pantoprazol	Pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in pantoprazola se je vrednost AUC dabigatrana zmanjšala za približno 30 %. Pantoprazol in druge zaviralce protonske črpalke so dajali sočasno z dabigatraneteksilatom v kliničnih preskušanjih, ki niso pokazala, da bi sočasno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke zmanjšalo učinkovitost dabigatraneteksilata.
Ranitidin	Sočasno dajanje ranitidina in dabigatraneteksilata ni klinično pomembno vplivalo na obseg absorpcije dabigatrana.

Interakcije, povezane z dabigatraneteksilatom in presnovnimi lastnostmi dabigatrana

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

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

Dojenje

Ni kliničnih podatkov o vplivu dabigatrana na dojenčke med dojenjem.

Med zdravljenjem z dabigatraneteksilatом mora ženska prenehati dojiti.

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov pri ljudeh.

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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 dabigatraneteksilatом.

Skupno so se neželene reakcije pojavile 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).

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

Čeprav je v kliničnih študijah sicer redka po pogostnosti, 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 preprečevanja trombombolične možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, zdravljenja GVT/PE 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 / prednostno poimenovanje	Pogostnost	
	Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo	Zdravljenje GVT/PE 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		
znotrajlobanjska 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
trebušna bolečina	pogosti	občasni
driska	pogosti	občasni

dispepsija	pogosti	pogosti
navzea	pogosti	občasni
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 jetrno delovanje/nenormalen izvid preiskave jetrnega delovanja	občasni	občasni
povečanje alanin-aminotransferaze	občasni	občasni
povečanje aspartat-aminotransferaze	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 dabigatraneteksilat, kot pri zdravljenju z antagonistami vitamina K. Zato je poleg ustreznega kliničnega nadzora koristno tudi laboratorijsko preverjanje ravni hemoglobina/hematokrita, da se zazna morebitne prikrite krvavitve. Tveganje za krvavitve se lahko poveča pri določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z zmerno 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 krvavitve). Zapleti s krvavitvami se lahko pokažejo kot oslabelost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje, dispneja in nepojasnjena šok.

Za dabigatraneteksilat so poročali o znanih zapletih zaradi krvavitve, kot sta utesnitveni sindrom in akutna ledvična odpoved zaradi hipoperfuzije, in z antikoagulantnim zdravljenjem povezana

nefropatija pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki tveganja. Zato je možnost krvavitve treba upoštevati pri ocenjevanju stanja pri katerem koli bolniku, ki se zdravi z antikoagulantmi. 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 sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo z enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)

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

Preglednica 12: Dogodki krvavitve v študiji, v kateri so proučevali preprečevanje tromboembolične 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
Velika krvavitev	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakranialna krvavitev	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Krvavitev v prebavilih	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Usodna krvavitev	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Manjša krvavitev	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 krvavitvev 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 krvavitvev. Pri preizkušancih, ki so bili naključno uvrščeni v zdravljenje z dabigatraneteksilatom po 110 mg dvakrat na dan, je bilo tveganje večjih krvavitvev 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 večjih krvavitvev v prebavilih značilno večje kot v skupini, ki je jemala varfarin (razmerje ogroženosti 1,48 [$p = 0,0005$]). Ta učinek so pretežno opazili pri 75-letnih bolnikih ali starejših.

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 velikih krvavitvev, k povečanju krvavitvev 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 velika krvavitev, velika ali klinično pomembna krvavitev in vse krvavitve značilno redkejši kot pri varfarinu, na 5-odstotni nominalni ravni alfa.

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-odstotni interval zaupanja)
Bolniki, vključeni v analizo o varnosti	2456	2462	
Velike krvavitve	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
intrakranialna krvavitve	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
velika krvavitve v prebavilih	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
življenjsko nevarna krvavitve	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Velike 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 (velike 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 krvavitev 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-odstotni interval zaupanja)
Zdravljeni bolniki	1430	1426	
Velike krvavitve	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
intrakranialna krvavitev	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	izračun ni možen*
velika krvavitev v prebavilih	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	izračun ni možen*
življenjsko nevarna krvavitev	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	izračun ni možen*
Velika krvavitev/klinično pomembna krvavitev	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 velikih krvavitev/klinično pomembnih krvavitev in stopnja vseh krvavitev je bila na 5-odstotni nominalni ravni alfa značilno nižja pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri zdravljenih z dabigatraneteksilatom.

Preglednica 15: Dogodki krvavitev 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-odstotni interval zaupanja)
Zdravljeni bolniki	684	659	
Velike krvavitve	2 (0,3 %)	0	izračun ni možen*
intrakranialna krvavitev	0	0	izračun ni možen*
velike krvavitve v prebavilih	2 (0,3 %)	0	izračun ni možen*
življenjsko nevarne krvavitve	0	0	izračun ni možen*
Velika krvavitev/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 preskušanih faze III (DIVERSITY in 1160.108). Skupno se je z dabigatraneteksilatом zdravilo 328 pediatričnih bolnikov. Bolniki so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti.

Na splošno se pri otrocih pričakuje enak profil varnosti 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/prednostno poimenovanje	zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
znižana raven hemoglobina	občasni
trombocitopenija	pogosti
znižana raven hematokrita	občasni
nevtropenija	občasni
agranulocitoza	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost za zdravilo	občasni
izpuščaj	pogosti
pruritus	občasni
anafilaktična reakcija	neznana pogostnost
angioedem	neznana pogostnost
urtikarija	pogosti
bronhospazem	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	
znotrajlobanjska krvavitev	občasni
Žilne bolezni	
hematom	pogosti
krvavitev	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni

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

Krvavitve

V dveh preskušanih faze III za indikacijo zdravljenja VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih se je pri skupno 7 bolnikih (2,1 %) pojavila velika krvavitev, pri 5 bolnikih (1,5 %) klinično pomembna ne-velika 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 %). Velika 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 nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

Pri prekomerni antikoagulaciji je včasih treba zdravljenje z dabigatraneteksilatом 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 dabigatraneteksilatом 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 angikoagulacijskega učinka dabigatrana, je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina idarucizumab, ki deluje kot antagonist farmakodinamičnih učinkov dabigatrana. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Uporabiti je možno koncentrate koagulacijskih faktorjev (aktivirane ali neaktivirane) ali rekombinantni faktor VIIa. Na voljo je nekaj eksperimentalnih podatkov, ki kažejo na možen pomen teh zdravil pri odpravi antikoagulacijskega učinka dabigatrana, zelo malo podatkov pa je o njihovi uporabnosti v klinični rabi in možnem tveganju povratne 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 simptomatičnega zdravljenja je treba uvajati po zdravnikovi presoji.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

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

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

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

EKT je lahko neposredno merilo aktivnosti neposrednih zaviralcev trombina.

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

Na splošno lahko predvidevamo, da opisana merila antikoagulacijskega delovanja kažejo raven dabigatrana in da jih je možno uporabiti kot vodilo pri ocenjevanju tveganja krvavitve. Pri tem sicer velja, da je preseganje 90. percentila najnižjih ravni dabigatrana ali vrednosti preskusa koagulacije, kot je aPTČ, takrat ko so najnižje (za mejne vrednosti aPTČ glejte poglavje 4.4, preglednica 5), povezano s povečanim tveganjem krvavitve.

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 najnižji 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 opazanj.

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 dabigatraneteksilatom 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

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 prikrita 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 velikih 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 velikih 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-odstotni 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)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
Vrednost p	0,3553	0,0001	
Sistemski embolični dogodki			
Pojavnost (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni 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-odstotni 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-odstotni 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-odstotni 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-odstotni 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 in 21 so navedeni podatki o primarnem opazovanem dogodku, na podlagi katerega so ocenili učinkovitost in varnost zdravljenja v ustreznih podpopulacijah:

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

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

Opazovani dogodek	Dabigatraneteksilat po 110 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom	Dabigatraneteksilat po 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 veliki krvavitvi, so ugotovili interakcijo med učinkom zdravljenja in starostjo. Relativno tveganje krvavitve 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 klopidogeta 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-odstotni IZ za velike krvavitve po podskupinah

Opazovani dogodek	Dabigatraneteksilat po 110 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom	Dabigatraneteksilat po 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 klopidogeta	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 prikriti 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 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 velike 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. Velika 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 katetrski 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 katetrsko ablacijo opravljena transezofagealna ehokardiografija (TEE). Primarni opazovani dogodek (velika 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 velikih krvavitev v primerjavi z varfarinom, prilagojenim vrednostim INR.

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 dabigatraneteksilatom (110 mg ali 150 mg dvakrat na dan) plus klopidogrel ali tikagrelor (antagonist P2Y₁₂) v primerjavi strojno terapijo z varfarinom (prilagojeno za INR 2,0-3,0) plus klopidogrel ali tikagrelor 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 dabigatraneteksilatom 110 mg dvakrat na dan, dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 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 dabigatraneteksilatom 110 mg ali trojno terapijo z varfarinom. Primarni opazovani dogodek je bil sestavljeni opazovani dogodek velikih krvavitev po opredelitvi ISTH ali klinično pomembna ne-velika krvavitev.

Incidenca primarnega opazovanega dogodka je bila 15,4 % (151 bolnikov) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 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 dabigatraneteksilatom 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). Velikih krvavitev po TIMI (tromboliza pri miokardnem infarktu) kot del opisne analize, je bilo v obeh skupinah z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom manj kot v skupini s trojno terapijo z varfarinom: 14 dogodkov (1,4 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 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 dabigatraneteksilatom 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 dabigatraneteksilatom sta imeli nižje stopnje možganskih krvavitev kot ustrezna skupina s trojno terapijo z varfarinom: 3 dogodki (0,3 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 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 dabigatraneteksilatom 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, trombomboličnih dogodkov (miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija) ali nenačrtovane revaskularizacije je bila v obeh skupinah z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 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 dabigatraneteksilatom in skupino s trojno terapijo z varfarinom ni bilo.

Ta študija je pokazala, da dvojna terapija z dabigatraneteksilatom in antagonistom P2Y₁₂ znatno zmanjša tveganje krvavitve v primerjavi s skupino s trojno terapijo z varfarinom, in neinferiornost sestavljenih trombomboličnih 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 simptomatične GVT in/ali PE in z njima povezane umrljivosti v 6-mesečnem obdobju zdravljenja.

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 RECOVER in RE-COVER II

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Zdravljeni bolniki	2553	2554
Ponovitev simptomatične GVT in z njo povezane smrti	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundarni učinkovitostni opazovani dogodki		
Ponovitev simptomatične VTE in smrti vseh vzrokov	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomatična GVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95-odstotni interval zaupanja	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomatična PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Smrti zaradi VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Smrti vseh vzrokov	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95-odstotni interval zaupanja	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 ponovitve simptomatične 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 %.

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 učinkovitostnih opazovanih dogodkov (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 simptomatične VTE in z njo povezana smrt	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)	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-odstotni interval zaupanja		
meja enakovrednosti	2,8	
Sekundarni učinkovitostni opazovani dogodki		
Ponovitev simptomatične GVT in smrti iz vseh vzrokov	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95-odstotni interval zaupanja	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomatska GVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Simptomatska PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Smrti zaradi VTE	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Smrti vseh vzrokov	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cilj študije RE-SONATE je bil oceniti superiornost dabigatraneteksilata v primerjavi s placebom pri preprečevanju ponovitve simptomatične 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 simptomatične 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 odstotek venskih trombembolij pri bolnikih, ki so se zdravili z dabigatraneteksilatom 6,9 %, v skupini, ki je jemala placebo, pa 10,7 % (razmerje ogroženosti 0,61 (95-odstotni interval zaupanja 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Preglednica 24: Analiza podatkov o primarnih in sekundarnih učinkovitostnih opazovanih dogodkih (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 simptomatične VTE in z njo povezane smrti	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom (95-odstotni interval zaupanja)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-vrednost za superiornost	< 0,0001	
Sekundarni učinkovitostni opazovani dogodki		
Ponovitev simptomatične VTE in smrti vseh vzrokov	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomatična GVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomatična PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Smrti zaradi VTE	0 (0)	0 (0)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Nepojasnjene smrti	0 (0)	2 (0,3 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Smrti vseh vzrokov	0 (0)	2 (0,3 %)
95-odstotni interval zaupanja	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 krvavitev. Pri bolnikih v zgodnjem pooperativnem obdobju so pri velikih 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

Študijo DIVERSITY so izvedli, da bi dokazali učinkovitost in varnost dabigatraneteksilata v primerjavi s standardno nego (SN) za zdravljenje VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Študija je bila zasnovana kot odprta, randomizirana študija neinferiornosti s paralelnimi skupinami. Vključene bolnike so randomizirali po shemi 2 : 1, bodisi v skupino, ki je prejela dabigatraneteksilat v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina) (odmerki so bili prilagojeni glede na starost in telesno maso), bodisi SN z nizkomolekularnimi heparini (NMH) ali antagonisti vitamina K ali fondaparinuksom (1 bolnik, star 12 let). Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen opazovani dogodek bolnikov s popolno raztopitvijo tromba, odsotnostjo ponovitve VTE in odsotnostjo umrljivosti, povezane z VTE. Merila za izključitev so vključevala aktivni meningitis, encefalitis in znotrajlobanjski absces. Skupno so randomizirali 267 bolnikov. Od teh se je 176 bolnikov zdravilo z 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 velikih 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 velike 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 velike krvavitve (VK) ali klinično pomembne ne-velike (KPNV) krvavitve (med zdravljenjem) so poročali pri 6 bolnikih (3,4 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 3 bolnikih (3,3 %) v skupini, ki je prejela SN.

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

Skupno je bilo v študijo vključenih 214 bolnikov; od teh je bilo 162 bolnikov v 1. starostni skupini (od 12 do manj kot 18 let), 43 bolnikov je bilo v 2. starostni skupini (od 2 do manj kot 12 let), 9 pa jih je bilo v 3. starostni skupini (od rojstva do manj kot 2 leti). Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih po začetku zdravljenja pojavila z oceno potrjena ponovitev VTE. O z oceno potrjenih krvavitvah med zdravljenjem so v prvih 12 mesecih poročali pri 48 bolnikih (22,5 %). Večina krvavitev je bila manjših. Pri 3 bolnikih (1,4 %) se je v prvih 12 mesecih pojavila z oceno potrjena velika krvavitev. Pri 3 bolnikih (1,4 %) so v prvih 12 mesecih poročali o z oceno potrjeni krvavitvi KPNV. Pojavila se ni nobena smrt med zdravljenjem. Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih pojavil potrombotični sindrom (PTS) ali poslabšanje PTS.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Absorpcija

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

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

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Dabigatran se konjugira, pri čemer nastanejo farmakološko aktivni acilglukuronidi. Poznamo štiri pozicijske izomere: 1-O-, 2-O-, 3-O- in 4-O-acilglukuronid, od katerih je delež vsakega manjši od 10 % skupnega dabigatrana v plazmi. Sledi drugih presnovkov so odkrili le z visoko občutljivimi

analitičnimi metodami. Dabigatran se pretežno izloča v nespremenjeni obliki s sečem, in sicer s hitrostjo približno 100 ml/min, kar ustreza hitrosti glomerulne filtracije.

Izločanje

Pri zdravih, starejših preizkušancih je plazemska koncentracija dabigatrana pokazala dvoeksponentno zmanjšanje s srednjo končno razpolovno dobo 11 ur. Po več odmerkih je bila končna razpolovna doba približno 12 do 14 ur. Razpolovna doba ni odvisna od velikosti odmerka. Pri okvarjenem ledvičnem delovanju 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 2-krat 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 ledvičnim delovanjem

hitrost glomerulne filtracije (CrCl) [ml/min]	geometrična sredina (gCV%; razpon) razpolovna doba [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
≥ 50 – < 80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥ 30 – < 50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

Poleg tega je bila izpostavljenost dabigatranu (pri najnižji in najvišji vrednosti) ocenjena v prospektivni odprti randomizirani farmakokinetični študiji pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVA) 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 administracijo 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.

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 ravnotežnem

stanju 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 75 let starih preizkušancih in starejših za 31 % večje, pri mlajših od 65 let pa za 22 % manjše kot pri tistih med 65. in 75. letom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

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

Telesna masa

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

Spol

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 izoenzimov citokroma P450. To so potrdile študije *in vivo* pri zdravih prostovoljcih, pri katerih ni bilo nikakršnih interakcij zdravila z naslednjimi zdravilnimi učinkovinami: atorvastatinom (CYP3A4), digoksinom (interakcija s prenosnim P-gp) in diklofenakom (CYP2C9).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

Učinek na plodnost samic se je pokazal v obliki manjšega števila implantacij in večje predimplantacijske izgube po odmerku 70 mg/kg (5-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost

zdravilu v plazmi). Pri odmerkih, ki so bili toksični za samice (5- do 10-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi), so pri podganah in kuncih zasledili manjšo telesno maso zarodkov in manjšo viabilnost ter pogostejše spremembe plodov. Študija o obdobju pred porodom in po njem je odkrila povečano umrljivost plodov po odmerkih, ki so bili toksični za samice (odmerkih, pri katerih je izpostavljenost zdravilu v plazmi 4-krat večja kot pri bolnikih).

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

vinska kislina (E334)
hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
hidroksipropilceluloza (E463)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E572)

Ovojnica kapsule

titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)

Črno tiskarsko črnilo

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Plastenka: po prvem odprtju: 60 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz OPA/Alu/PE-PET s sušilnim sredstvom/Alu/PE, ki vsebujejo 10, 30, 60 in 180 trdih kapsul v škatli.

Perforirani pretisni omoti za enkratne odmerke iz OPA/Alu/PE-PET s sušilnim sredstvom/Alu/PE, ki vsebujejo 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 in 180 x 1 trdo kapsulo v škatli.

Plastenka iz propilena z za otroke varno zaporko s 60 trdimi kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

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

EU/1/22/1665/017
EU/1/22/1665/018
EU/1/22/1665/019
EU/1/22/1665/020
EU/1/22/1665/021
EU/1/22/1665/022
EU/1/22/1665/023
EU/1/22/1665/024
EU/1/22/1665/027

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. maj 2023.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij:

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila,
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za vsako terapevtsko indikacijo pripraviti izobraževalno gradivo za vse zdravnike, ki bodo predvidoma predpisovali ali uporabljali zdravilo Dabigatraneteksilat Accord. Namen izobraževalnega gradiva je povečanje ozaveščenosti o možnem tveganju krvavitve med zdravljenjem z zdravilom Dabigatraneteksilat Accord in posredovanju smernic o načinih obvladovanja tega tveganja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora s prisotnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva ter o načrtu razdeljevanja, in sicer pred razdeljevanjem izobraževalnega gradiva. Izobraževalno gradivo za vse terapevtske indikacije mora biti pripravljeno za razdeljevanje pred prihodom na trg v posamezni državi članici.

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnik za predpisovanje,
- opozorilne kartice za bolnika.

Vodnik za predpisovanje mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- podroben opis populacij, pri katerih je lahko povečano tveganje krvavitev,
- podatke o zdravilih, ki so kontraindicirana oziroma jih je treba uporabljati previdno zaradi povečanega tveganja za krvavitve in/ali povečane izpostavljenosti dabigatranu;
- kontraindikacijo za bolnike z umetnimi srčnimi zaklopkami, ki potrebujejo antikoagulantno zdravljenje,
- preglednice za odmerjanje za različne farmacevtske oblike (samo za pediatrične bolnike z VTE),
- priporočilo za merjenje ledvičnega delovanja,
- priporočila o zmanjšanju odmerka pri populacijah s povečanim tveganjem (samo za indikacije pri odraslih),
- opis ukrepov pri prevelikem odmerjanju,
- navodilo o uporabi koagulacijskih testov in njihovi interpretaciji,
- navodilo, da morajo vsi bolniki prejeti opozorilno kartico za bolnika in da jih je treba poučiti o:
 - znakih ali simptomih krvavitev ter o tem, kdaj poiskati zdravniško pomoč,
 - pomenu upoštevanja navodil o jemanju zdravila,
 - da morajo imeti opozorilno kartico za bolnika vedno pri sebi,
 - da morajo zdravstvene delavce obvestiti o vseh zdravilih, ki jih trenutno jemljejo;
 - da morajo zdravstvene delavce pred vsako operacijo ali invazivnim posegom opozoriti, da jemljejo zdravilo Dabigatraneteksilat Accord;
- navodila za jemanje zdravila Dabigatraneteksilat Accord.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsakem pakiranju zdravila zagotoviti opozorilno kartico za bolnika, katere besedilo se nahaja v prilogi III.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT PO 75 mg

1. IME ZDRAVILA

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

10 kapsul
30 kapsul
60 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1665/001-003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT PO 75 mg

1. IME ZDRAVILA

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg kapsule
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT Z ENKRATNIMI ODMERKI PO 75 mg****1. IME ZDRAVILA**

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

10 x 1 kapsula
30 x 1 kapsula
60 x 1 kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1665/004-006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z ENKRATNIMI ODMERKI PO 75 mg

1. IME ZDRAVILA

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg kapsule
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO ZA 75 mg****1. IME ZDRAVILA**

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po prvem odprtju plastenke lahko zdravilo uporabljate do 60 dni.
Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1665/025

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO ZA 75 mg****1. IME ZDRAVILA**

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju plastenke lahko zdravilo uporabljate do 60 dni.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1665/025

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT PO 110 mg

1. IME ZDRAVILA

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

10 kapsul
30 kapsul
60 kapsul
100 kapsul
180 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1665/007-011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT PO 110 mg

1. IME ZDRAVILA

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg kapsule
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT Z ENKRATNIMI ODMERKI PO 110 mg****1. IME ZDRAVILA**

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

10 x 1 kapsula
30 x 1 kapsula
60 x 1 kapsula
100 x 1 kapsula
180 x 1 kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1665/012-016

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z ENKRATNIMI ODMERKI PO 110 mg

1. IME ZDRAVILA

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg kapsule
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO ZA 110 mg****1. IME ZDRAVILA**

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po prvem odprtju plastenke lahko zdravilo uporabljate do 60 dni.
Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1665/026

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO ZA 110 mg****1. IME ZDRAVILA**

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju plastenke lahko zdravilo uporabljate do 60 dni.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1665/026

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT PO 150 mg****1. IME ZDRAVILA**

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

10 kapsul
30 kapsul
60 kapsul
180 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1665/017-020

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT PO 150 mg

1. IME ZDRAVILA

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg kapsule
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT Z ENKRATNIMI ODMERKI PO 150 mg****1. IME ZDRAVILA**

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

10 x 1 kapsula
30 x 1 kapsula
60 x 1 kapsula
180 x 1 kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1665/021-024

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z ENKRATNIMI ODMERKI PO 150 mg

1. IME ZDRAVILA

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg kapsule
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKO ZA 150 mg

1. IME ZDRAVILA

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

60 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Po prvem odprtju plastenke lahko zdravilo uporabljate do 60 dni.
Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1665/027

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO ZA 150 mg****1. IME ZDRAVILA**

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju plastenke lahko zdravilo uporabljate do 60 dni.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1665/027

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg trde kapsule dabigatraneteksilat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dabigatraneteksilat Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dabigatraneteksilat Accord
3. Kako jemati zdravilo Dabigatraneteksilat Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dabigatraneteksilat Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dabigatraneteksilat Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vsebuje učinkovino dabigatraneteksilat in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo antikoagulantni. Deluje tako, da v telesu zavira snov, ki sodeluje pri nastanku krvnega strdka.

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord uporabljamo pri odraslih za:

- preprečevanje nastajanja krvnih strdkov v venah po vstavitvi umetnega kolka ali kolena.

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord uporabljamo pri otrocih za:

- zdravljenje krvnih strdkov in preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Ne jemljite zdravila Dabigatraneteksilat Accord

- če ste alergični na dabigatraneteksilat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če je vaše ledvično delovanje močno zmanjšano,
- če krvavite,
- če imate obolenje organa, ki povečuje tveganje za resne krvavitve (npr. želodčni čir, poškodbe ali krvavitve v možganih, po nedavni operaciji možganov ali oči);
- če ste močneje nagnjeni h krvavitvam, ne glede na to, ali je ta motnja prirojena, so krvavitve neznanega izvora ali pa jih povzročajo druga zdravila;
- če jemljete zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban ali heparin), razen če gre za spremembo antikoagulantne terapije, kadar imate vstavljen venski ali arterijski kateter in prejimate skozenj heparin, ki zagotavlja prehodnost

- katetra, ali kadar je vaš srčni utrip normaliziran s postopkom, ki mu pravimo kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije;
- če imate močno zmanjšano jetrno delovanje ali jetrno bolezen, ki bi lahko bila življenjsko nevarna;
 - če jemljete peroralni ketokonazol ali itraconazol, zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb;
 - če jemljete peroralni ciklosporin, zdravilo za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi;
 - če jemljete dronedaron, zdravilo za zdravljenje motenj srčnega utripa;
 - če jemljete zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja, protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C;
 - če so vam vstavili umetno srčno zaklopko, kar zahteva stalno redčenje krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Dabigatraneteksilat Accord se posvetujte z zdravnikom. Med zdravljenjem s tem zdravilom se boste morali posvetovati z zdravnikom tudi, če se bodo pojavili simptomi ali ko boste potrebovali operativno zdravljenje.

Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli kakršno koli zdravstveno stanje ali bolezen, zlasti katero od naslednjih:

- če je pri vas povečano tveganje za krvavitve, kot na primer:
 - če ste pred kratkim krvaveli,
 - če ste imeli biopsijo (kirurški odvzem vzorca tkiva) v preteklem mesecu,
 - če ste imeli hudo poškodbo (na primer zlom kosti, poškodbo glave ali kakršno koli poškodbo, zaradi katere je bila potrebna operacija),
 - če imate vnetje požiralnika ali želodca,
 - če imate težave z zatekanjem želodčnega soka v požiralnik,
 - če jemljete zdravila, ki bi lahko povečala nevarnost krvavitve – glejte spodnje poglavje »Druga zdravila in zdravilo Dabigatraneteksilat Accord«;
 - če jemljete protivnetna zdravila, kot so diklofenak, ibuprofen, piroksikam;
 - če imate bakterijski endokarditis (okužbo notranje srčne ovojnice),
 - če veste, da imate zmanjšano ledvično delovanje ali ste dehidrirani (imate simptome, kot sta občutek žeje ali izločanje zmanjšane količine temnega (koncentriranega)/penečega se seča);
 - če ste starejši od 75 let,
 - če ste odrasel bolnik in je vaša telesna masa 50 kg ali manj;
 - če se uporablja le pri otrocih: če ima otrok okužbo okrog možganov ali v možganih.
- če ste imeli srčni infarkt ali so vam postavili diagnozo bolezni, ki povečuje tveganje za pojav srčnega infarkta;
- če imate jetrno bolezen, ki je povezana s spremenjenimi izvidi krvnih preiskav, uporabe tega zdravila ne priporočamo.

Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Dabigatraneteksilat Accord

- če potrebujete operacijo:

V tem primeru bo zdravilo Dabigatraneteksilat Accord treba začasno prekiniti zaradi povečane nevarnosti krvavitve med operacijo in krajši čas po njej. Zelo pomembno je, da zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vzamete pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči zdravnik.
- če operacija vključuje kateter ali injekcijo v hrbtenico (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali zmanjšanje bolečin):
 - zelo pomembno je, da zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vzamete pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči zdravnik;
 - takoj obvestite zdravnika, če po koncu anestezije začutite otrplost ali oslabelost nog ali imate težave s črevesjem ali mehurjem, saj je potrebna nujna oskrba.

- če med zdravljenjem padete ali se poškodujete, zlasti če se udarite v glavo. Poiščite nujno medicinsko pomoč. Zaradi povečane nevarnosti krvavitve vas bo moral pregledati zdravnik.
- če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (bolezen imunskega sistema, zaradi katere imate povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo presodil, ali je treba zdravljenje spremeniti.

Druga zdravila in zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. **Zdravnika morate pred jemanjem zdravila Dabigatraneteksilat Accord obvestiti zlasti, če jemljete eno od zdravil, navedenih spodaj:**

- zdravila za zmanjšanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroksaban, acetilsalicilno kislino),
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol), razen če jih nanašate samo na kožo;
- zdravila za zdravljenje motenj srčnega utripa (npr. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil); če jemljete zdravila, ki vsebujejo amiodaron, kinidin ali verapamil, vam zdravnik lahko naroči, da uporabite zmanjšan odmerek zdravila Dabigatraneteksilat Accord, odvisno od stanja, zaradi katerega vam je predpisano. Glejte poglavje 3;
- zdravila za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi (npr. takrolimus, ciklosporin),
- zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja (protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C);
- protivnetna in protibolečinska zdravila (npr. acetilsalicilna kislina, ibuprofen, diklofenak),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo proti depresiji;
- antidepressive, poimenovane selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina;
- rifampicin ali klaritromicin (dva antibiotika),
- protivirusna zdravila za zdravljenje aidsa (npr. ritonavir),
- nekatera zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin).

Nosečnost in dojenje

Učinki zdravila Dabigatraneteksilat Accord na nosečnost in nerojenega otroka niso poznani. Če ste noseči, tega zdravila ne smete jemati, razen če vam zdravnik pove, da je jemanje varno. Če ste ženska v rodni dobi, se morate med zdravljenjem z zdravilom Dabigatraneteksilat Accord izogibati zanositvi.

Med jemanjem zdravila Dabigatraneteksilat Accord ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord nima vpliva na sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vsebuje natrij

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

3. Kako jemati zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Dabigatraneteksilat Accord trde kapsule se lahko uporabljajo pri odraslih in otrocih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Za zdravljenje otrok, mlajših od 8 let, so na voljo druge glede na starost prilagojene oblike odmerjanja.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Ob jemanju zdravila Dabigatraneteksilat Accord upoštevajte naslednja navodila:

Preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operativni vstavitvi umetnega kolena ali kolka

Priporočeni odmerek je **220 mg enkrat na dan** (to sta dve kapsuli po 110 mg).

Če je vaše **ledvično delovanje zmanjšano** za več kot polovico ali ste **stari 75 let ali starejši**, je za vas priporočeni odmerek **150 mg 1-krat na dan** (2 kapsuli po 75 mg).

Če jemljete zdravilo, ki vsebuje **amiodaron, kinidin ali verapamil**, je priporočeni odmerek **150 mg 1-krat na dan** (2 kapsuli po 75 mg).

Če jemljete **zdravilo, ki vsebuje verapamil, in je delovanje vaših ledvic** za več kot polovico **zmanjšano**, morate jemati zmanjšan odmerek zdravila Dabigatraneteksilat Accord po **75 mg**, ker je pri vas tveganje za krvavitve povečano.

Za obe vrsti operacij velja, da zdravljenja ne smete začeti, če na mestu operacije krvavite. Če zdravljenja ne morete začeti do naslednjega dne po operaciji, začnite z odmerjanjem po 2 kapsuli 1-krat na dan.

Po operativni vstavitvi umetnega kolena

Zdravljenje z zdravilom Dabigatraneteksilat Accord je treba začeti 1 do 4 ure po končani operaciji, in sicer z eno kapsulo, in ga nadaljevati z dvema kapsulama 1-krat na dan 10 dni.

Po operativni vstavitvi umetnega kolka

Zdravljenje z zdravilom Dabigatraneteksilat Accord je treba začeti 1 do 4 ure po končani operaciji, in sicer z eno kapsulo, in ga nadaljevati z dvema kapsulama 1-krat na dan 28 do 35 dni.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord 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 je odvisen od telesne mase in starosti. Zdravnik bo določil pravilen odmerek. Zdravnik lahko v nadaljevanju zdravljenja odmerek prilagodi. Še naprej uporabljajte vsa druga zdravila, razen če vam zdravnik naroči, da določeno zdravilo prenehate uporabljati.

Preglednica 1 prikazuje enkratni in skupni dnevni odmerek zdravila Dabigatraneteksilat Accord v miligramih (mg). Odmerki so odvisni od telesne mase bolnika v kilogramih (kg) in starosti v letih:

Preglednica 1: Preglednica odmerkov kapsul zdravila Dabigatraneteksilat Accord

Kombinacija telesne mase/starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v letih		
11 do manj kot 13 kg	8 do manj kot 9 let	75	150
13 do manj kot 16 kg	8 do manj kot 11 let	110	220
16 do manj kot 21 kg	8 do manj kot 14 let	110	220
21 do manj kot 26 kg	8 do manj kot 16 let	150	300
26 do manj kot 31 kg	8 do manj kot 18 let	150	300
31 do manj kot 41 kg	8 do manj kot 18 let	185	370
41 do manj kot 51 kg	8 do manj kot 18 let	220	440
51 do manj kot 61 kg	8 do manj kot 18 let	260	520
61 do manj kot 71 kg	8 do manj kot 18 let	300	600
71 do manj kot 81 kg	8 do manj kot 18 let	300	600
81 kg ali več	10 do manj kot 18 let	300	600

Enkratni odmerki, pri katerih je potrebna več kot ena kapsula:

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

Kako jemati zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord lahko jemljete ob jedi ali ne. Celo kapsulo je treba pogoltniti s kozarcem vode, da se zagotovi prehod v želodec. Kapsule ne žvečite, ne lomite, iz nje ne izpraznite zrn, saj to lahko poveča tveganje za krvavitve.

Zamenjava antikoagulacijskega zdravila

Brez posebnega navodila zdravnika ne spremenite zdravljenja z antikoagulanti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Dabigatraneteksilat Accord, kot bi smeli

Če vzamete preveč tega zdravila, se poveča tveganje za krvavitve. Takoj se obrnite na zdravnika, če ste vzeli preveč kapsul. Na voljo so posebne možnosti zdravljenja.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operativni vstavitvi umetnega kolena ali kolka
Nadaljujte s preostalim dnevnim odmerkom zdravila Dabigatraneteksilat Accord ob istem času naslednjega dne.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Pozabljeni odmerek lahko vzamete do 6 ur pred naslednjim odmerkom.

Če je do naslednjega odmerka manj kot 6 ur, je treba pozabljeni odmerek izpustiti.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord jemljite natančno tako, kot vam je predpisal zdravnik. Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom, saj se lahko nevarnost

pojava krvnega strdka poveča, če zdravljenje ustavite prezgodaj. Obvestite zdravnika, če imate prebavne motnje po jemanju zdravila Dabigatraneteksilat Accord.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord učinkuje na strjevanje krvi, zato se pri večini neželenih učinkov pojavljajo znaki, kot so modrice ali krvavitve. Pojavi se lahko večja ali huda krvavitev, ki je najresnejši neželeni učinek in lahko ne glede na mesto krvavitve povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna. Takšne krvavitve včasih niso vidne.

Če boste imeli krvavitev, ki se ne bo zaustavila, ali znake prekomerne krvavitve (neobičajna oslabelost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje) se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Zdravnik se bo mogoče odločil, da vas bo natančneje spremljal ali vam zamenjal zdravilo.

Nemudoma sporočite zdravniku, če izkusite resno alergijsko reakcijo, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico.

Možni neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja.

Preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operativni vstavitvi umetnega kolena ali kolka

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- spremenjeni laboratorijski testi jetrnega delovanja.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- možna je krvavitev iz nosu, v želodec ali črevo, iz penisa ali nožnice ali sečil (tudi kri v urinu, ki obarva urin rožnato ali rdeče), iz hemoroidov, iz zadnjika, pod kožo, v sklep, zaradi poškodbe ali po njej ali po operaciji;
- nastanek hematoma ali modrice po operaciji,
- kri v blatu pri laboratorijskih raziskavah,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- znižanje razmerja krvnih celic,
- alergijska reakcija,
- bruhanje,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- občutek slabosti,
- izcedek iz rane (iztekanje tekočine iz kirurške rane),
- povečane vrednosti jetrnih encimov,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvavitev,
- krvavitev se lahko pojavi v možganih, pri kirurškem rezu, na mestu vboda pri injiciranju ali na mestu vstavitve katetra v veno;
- krvavi izloček iz mesta vstavitve katetra (cevke) v veno,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi po operaciji,
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;

- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- srbenje,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- vnetje požiralnika in želodca,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- prebavne motnje,
- težave s požiranjem,
- izcedek iz rane,
- izcedek tekočine iz operacijske rane.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- zmanjšanje števila ali odsotnost belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- izpadanje las.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- nastanek hematoma,
- krvavitev iz nosu,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bruhanje,
- občutek slabosti,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- prebavne motnje,
- izpadanje las,
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšanje števila belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- krvavitev v želodec ali črevo, iz možganov, zadnjika, iz penisa oziroma vagine ali sečevoda (tudi kri v seču, ki ga obarva rožnato ali rdeče), ali pod kožo;
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- znižanje razmerja krvnih celic,
- srbenje,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- vnetje požiralnika in želodca,
- alergijska reakcija,
- težave s požiranjem,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- odsotnost belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- krvavitev,

- krvavitev se lahko pojavi v sklepu, na mestu poškodbe, na mestu kirurškega reza, iz mesta vboda injekcijske igle ali iz mesta vstavitve venskega katetra;
- krvavitev hemoroidov,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- spremenjeni laboratorijski testi jetrnega delovanja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dabigatraneteksilat Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu in platenki, poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Po prvem odprtju platenke zdravila ne uporabljajte več kot 60 dni.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

- Učinkovina je dabigatran. Ena trda kapsula vsebuje 75 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
- Druge sestavine zdravila so vinska kislina (E334), hipromeloza (E464), smukec (E553b), hidroksipropilceluloza (E463), premreženi natrijev karmelozat (E468) in magnezijev stearat (E572) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vsebuje natrij").
- Ovojnica kapsule vsebuje titanov dioksid (E171) in hipromelozo (E464).
- Sestavine črnega tiskarskega črnila so šelak (E904), propilen glikol (E1520), črni železov oksid (E172) in kalijev hidroksid (E525).

Izgled zdravila Dabigatraneteksilat Accord in vsebina pakiranja

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg so trde kapsule velikosti »2« (približno 18 x 6 mm) z belim neprozornim pokrovčkom in neprozornim belim telesom. Na pokrovčku je s črnim črnilom vtisnjena oznaka »MD«, na telesu trde kapsule pa oznaka »75«. Kapsule vsebujejo mešanico belo do bledorumeno obarvanih peletov in bledorumeno obarvan granulat.

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg trde kapsule so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo pretisne omote iz OPA/Alu/PE-PET s sušilnim sredstvom/Alu/PE, ki vsebujejo 10, 30 in 60 kapsul v škatli.

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg trde kapsule so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo perforirane pretisne omote za enkratne odmerke iz OPA/Alu/PE-PET s sušilnim sredstvom/Alu/PE, ki vsebujejo 10 x 1, 30 x 1 in 60 x 1 kapsulo v škatli.

Dabigatraneteksilat Accord 75 mg trde kapsule so na voljo v pakiranjih s polipropilensko platenko z za otroke varno zaporko, ki vsebuje 60 kapsul v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO /
PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Navodilo za uporabo

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg trde kapsule dabigatraneteksilat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dabigatraneteksilat Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dabigatraneteksilat Accord
3. Kako jemati zdravilo Dabigatraneteksilat Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dabigatraneteksilat Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dabigatraneteksilat Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vsebuje učinkovino dabigatraneteksilat in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo antikoagulantni. Deluje tako, da v telesu zavira snov, ki sodeluje pri nastanku krvnega strdka.

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord uporabljamo pri odraslih za:

- preprečevanje nastajanja krvnih strdkov v venah po vstavitvi umetnega kolka ali kolena,
- preprečevanje krvnih strdkov v možganih (kap) in drugih žilah v telesu, če imate obliko nepravilnega bitja srca, ki se imenuje atrijska fibrilacija in vsaj en dodaten dejavnik tveganja;
- zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter za preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov v venah nog in pljučih.

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord uporabljamo pri otrocih za:

- zdravljenje krvnih strdkov in preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Ne jemljite zdravila Dabigatraneteksilat Accord

- če ste alergični na dabigatraneteksilat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če je vaše ledvično delovanje močno zmanjšano,
- če krvavite,
- če imate obolenje organa, ki povečuje tveganje za resne krvavitve (npr. želodčni čir, poškodbe ali krvavitve v možganih, po nedavni operaciji možganov ali oči);

- če ste močnejše nagnjeni h krvavitvam, ne glede na to, ali je ta motnja prirojena, so krvavitve neznanega izvora ali pa jih povzročajo druga zdravila;
- če jemljete zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban ali heparin), razen če gre za spremembo antikoagulantne terapije, kadar imate vstavljen venski ali arterijski kateter in prejimate skozenj heparin, ki zagotavlja prehodnost katetra, ali kadar je vaš srčni utrip normaliziran s postopkom, ki mu pravimo kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije;
- če imate močno zmanjšano jetrno delovanje ali jetrno bolezen, ki bi lahko bila življenjsko nevarna;
- če jemljete peroralni ketokonazol ali itrakonazol, zdravila za zdravljenje glivičnih okužb;
- če jemljete peroralni ciklosporin, zdravilo za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi;
- če jemljete dronedaron, zdravilo za zdravljenje motenj srčnega utripa;
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja, protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C;
- če so vam vstavili umetno srčno zaklopko, kar zahteva stalno redčenje krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Dabigatraneteksilat Accord se posvetujte z zdravnikom. Med zdravljenjem s tem zdravilom se boste morali posvetovati z zdravnikom tudi, če se bodo pojavili simptomi ali ko boste potrebovali operativno zdravljenje.

Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli kakršno koli zdravstveno stanje ali bolezen, zlasti katero od naslednjih:

- če je pri vas povečano tveganje za krvavitve, kot na primer:
 - če ste pred kratkim krvaveli,
 - če ste imeli biopsijo (kirurški odvzem vzorca tkiva) v preteklem mesecu,
 - če ste imeli hudo poškodbo (na primer zlom kosti, poškodbo glave ali kakršno koli poškodbo, zaradi katere je bila potrebna operacija),
 - če imate vnetje požiralnika ali želodca,
 - če imate težave z zatekanjem želodčnega soka v požiralnik,
 - če jemljete zdravila, ki bi lahko povečala nevarnost krvavitve – glejte spodnje poglavje »Druga zdravila in zdravilo Dabigatraneteksilat Accord«;
 - če jemljete protivnetna zdravila, kot so diklofenak, ibuprofen, piroksikam;
 - če imate bakterijski endokarditis (okužbo notranje srčne ovojnice),
 - če veste, da imate zmanjšano ledvično delovanje ali ste dehidrirani (imate simptome, kot sta občutek žeje ali izločanje zmanjšane količine temnega (koncentriranega)/penečega se seča);
 - če ste starejši od 75 let,
 - če ste odrasel bolnik in je vaša telesna masa 50 kg ali manj;
 - če se uporablja le pri otrocih: če ima otrok okužbo okrog možganov ali v možganih.
- če ste imeli srčni infarkt ali so vam postavili diagnozo bolezni, ki povečuje tveganje za pojav srčnega infarkta;
- če imate jetrno bolezen, ki je povezana s spremenjenimi izvidi krvnih preiskav, uporabe tega zdravila ne priporočamo.

Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Dabigatraneteksilat Accord

- če potrebujete operacijo:
V tem primeru bo zdravilo Dabigatraneteksilat Accord treba začasno prekiniti zaradi povečane nevarnosti krvavitve med operacijo in krajši čas po njej. Zelo pomembno je, da zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vzamete pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči zdravnik.
- če operacija vključuje kateter ali injekcijo v hrbtenico (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali zmanjšanje bolečin):

- zelo pomembno je, da zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vzamete pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči zdravnik;
 - takoj obvestite zdravnika, če po koncu anestezije začutite otrplost ali oslabelost nog ali imate težave s črevesjem ali mehurjem, saj je potrebna nujna oskrba.
- če med zdravljenjem padete ali se poškodujete, zlasti če se udarite v glavo. Poiščite nujno medicinsko pomoč. Zaradi povečane nevarnosti krvavitve vas bo moral pregledati zdravnik.
 - če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (bolezen imunskega sistema, zaradi katere imate povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo presodil, ali je treba zdravljenje spremeniti.

Druga zdravila in zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. **Zdravnika morate pred jemanjem zdravila Dabigatraneteksilat Accord obvestiti zlasti, če jemljete eno od zdravil, navedenih spodaj:**

- zdravila za zmanjšanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroksaban, acetilsalicilno kislino),
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol), razen če jih nanašate samo na kožo;
- zdravila za zdravljenje motenj srčnega utripa (npr. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil); če jemljete zdravila, ki vsebujejo amiodaron, kinidin ali verapamil, vam zdravnik lahko naroči, da uporabite zmanjšan odmerek zdravila Dabigatraneteksilat Accord, odvisno od stanja, zaradi katerega vam je predpisano. Glejte poglavje 3;
- zdravila za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi (npr. takrolimus, ciklosporin),
- zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja (protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C);
- protivnetna in protibolečinska zdravila (npr. acetilsalicilna kislina, ibuprofen, diklofenak),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo proti depresiji;
- antidepressive, poimenovane selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina;
- rifampicin ali klaritromicin (dva antibiotika),
- protivirusna zdravila za zdravljenje aidsa (npr. ritonavir),
- nekatera zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin).

Nosečnost in dojenje

Učinki zdravila Dabigatraneteksilat Accord na nosečnost in nerojenega otroka niso poznani. Če ste noseči, tega zdravila ne smete jemati, razen če vam zdravnik pove, da je jemanje varno. Če ste ženska v rodni dobi, se morate med zdravljenjem z zdravilom Dabigatraneteksilat Accord izogibati zanositvi.

Med jemanjem zdravila Dabigatraneteksilat Accord ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord nima vpliva na sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vsebuje natrij

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

3. Kako jemati zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Trde kapsule zdravila Dabigatraneteksilat Accord se lahko uporabljajo pri odraslih in otrocih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Za zdravljenje otrok, mlajših od 8 let, so na voljo druge glede na starost prilagojene oblike odmerjanja.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Ob jemanju zdravila Dabigatraneteksilat Accord upoštevajte naslednja navodila:

Preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operativni vstavitvi umetnega kolena ali kolka

Priporočeni odmerek je **220 mg enkrat na dan** (to sta dve kapsuli po 110 mg).

Če je vaše **ledvično delovanje zmanjšano** za več kot polovico ali ste **stari 75 let ali starejši**, je za vas priporočeni odmerek **150 mg 1-krat na dan** (2 kapsuli po 75 mg).

Če jemljete zdravilo, ki vsebuje **amiodaron, kinidin ali verapamil**, je priporočeni odmerek **150 mg 1-krat na dan** (2 kapsuli po 75 mg).

Če jemljete **zdravilo, ki vsebuje verapamil, in je delovanje vaših ledvic** za več kot polovico **zmanjšano**, morate jemati zmanjšan odmerek zdravila Dabigatraneteksilat Accord po **75 mg**, ker je pri vas tveganje za krvavitve povečano.

Za obe vrsti operacij velja, da zdravljenja ne smete začeti, če na mestu operacije krvavite. Če zdravljenja ne morete začeti do naslednjega dne po operaciji, začnite z odmerjanjem po 2 kapsuli 1-krat na dan.

Po operativni vstavitvi umetnega kolena

Zdravljenje z zdravilom Dabigatraneteksilat Accord je treba začeti 1 do 4 ure po končani operaciji, in sicer z eno kapsulo, in ga nadaljevati z dvema kapsulama 1-krat na dan 10 dni.

Po operativni vstavitvi umetnega kolka

Zdravljenje z zdravilom Dabigatraneteksilat Accord je treba začeti 1 do 4 ure po končani operaciji, in sicer z eno kapsulo, in ga nadaljevati z dvema kapsulama 1-krat na dan 28 do 35 dni.

Preprečevanje zapore krvnih žil v možganih ali telesu s krvnimi strdki, ki se razvijejo pri motnjah srčnega utripa, in zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter preprečevanje njihove ponovitve

Priporočeni odmerek je 300 mg, po ena kapsula **po 150 mg dvakrat na dan**.

Če ste **stari 80 let ali starejši**, je priporočeni odmerek za vas 220 mg, po **ena kapsula po 110 mg dvakrat na dan**.

Če uporabljate **zdravila, ki vsebujejo verapamil**, se morate zaradi možnega povečanega tveganja krvavitve zdraviti z manjšim odmerkom zdravila Dabigatraneteksilat Accord, in sicer s skupno 220 mg, to je po **eno kapsulo po 110 mg dvakrat na dan**.

Če pri vas obstaja **povečana nevarnost krvavitve**, se lahko zdravnik odloči, da vam bo predpisal odmerek po 220 mg, kar je **ena kapsula po 110 mg dvakrat na dan**.

To zdravilo lahko jemljete še naprej, četudi je bilo vaš srčni utrip treba normalizirati s postopkom, ki se mu reče kardioverzija. Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord jemljite, kot vam naroči zdravnik.

Če vam je bil v postopku, ki se mu reče koronarna intervencija za namestitev žilne opornice, nameščen medicinski pripomoček (žilna opornica) v krvno žilo, da bi jo ohranjal odprto, lahko zdravilo Dabigatraneteksilat Accord uporabljate šele, ko vaš zdravnik oceni, da je dosežen normalen nadzor strjevanja krvi. Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord jemljite, kot vam naroči zdravnik.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord 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 je odvisen od telesne mase in starosti. Zdravnik bo določil pravilen odmerek. Zdravnik lahko v nadaljevanju zdravljenja odmerek prilagodi. Še naprej uporabljajte vsa druga zdravila, razen če vam zdravnik naroči, da določeno zdravilo prenehate uporabljati.

Preglednica 1 prikazuje enkratni in skupni odmerek zdravila Dabigatraneteksilat Accord v miligramih (mg). Odmerki so odvisni od telesne mase bolnika v kilogramih (kg) in starosti v letih:

Preglednica 1: Preglednica odmerkov kapsulah zdravila Dabigatraneteksilat Accord

Kombinacija telesne mase/starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v letih		
11 do manj kot 13 kg	8 do manj kot 9 let	75	150
13 do manj kot 16 kg	8 do manj kot 11 let	110	220
16 do manj kot 21 kg	8 do manj kot 14 let	110	220
21 do manj kot 26 kg	8 do manj kot 16 let	150	300
26 do manj kot 31 kg	8 do manj kot 18 let	150	300
31 do manj kot 41 kg	8 do manj kot 18 let	185	370
41 do manj kot 51 kg	8 do manj kot 18 let	220	440
51 do manj kot 61 kg	8 do manj kot 18 let	260	520
61 do manj kot 71 kg	8 do manj kot 18 let	300	600
71 do manj kot 81 kg	8 do manj kot 18 let	300	600
81 kg ali več	10 do manj kot 18 let	300	600

Enkratni odmerki, pri katerih je potrebna več kot ena kapsula:

- 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

Kako jemati zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord lahko jemljete ob jedi ali ne. Celo kapsulo je treba pogoltniti s kozarcem vode, da se zagotovi prehod v želodec. Kapsule ne žvečite, ne lomite, iz nje ne izpraznite zrn, saj to lahko poveča tveganje za krvavitve.

Zamenjava antikoagulacijskega zdravila

Brez posebnega navodila zdravnika ne spremenite zdravljenja z antikoagulanti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Dabigatraneteksilat Accord, kot bi smeli

Če vzamete preveč tega zdravila, se poveča tveganje za krvavitve. Takoj se obrnite na zdravnika, če ste vzeli preveč kapsul. Na voljo so posebne možnosti zdravljenja.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operativni vstavitvi umetnega kolena ali kolka
Nadaljujte s preostalim dnevnim odmerkom zdravila Dabigatraneteksilat Accord ob istem času naslednjega dne.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Uporaba pri odraslih: preprečevanje zapore krvnih žil v možganih ali telesu s krvnimi strdki, ki se razvijajo pri motnjah srčnega utripa, in zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter preprečevanje njihove ponovitve.

Uporaba pri otrocih: zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov.
Pozabljeni odmerek lahko vzamete do 6 ur pred naslednjim odmerkom.

Če je do naslednjega odmerka manj kot 6 ur, je treba pozabljeni odmerek izpustiti.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord jemljite natančno tako, kot vam je predpisal zdravnik. Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom, saj se lahko nevarnost pojava krvnega strdka poveča, če zdravljenje ustavite prezgodaj. Obvestite zdravnika, če imate prebavne motnje po jemanju zdravila Dabigatraneteksilat Accord.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord učinkuje na strjevanje krvi, zato se pri večini neželenih učinkov pojavljajo znaki, kot so modrice ali krvavitve. Pojavi se lahko večja ali huda krvavitev, ki je najresnejši neželeni učinek in lahko ne glede na mesto krvavitve povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna. Takšne krvavitve včasih niso vidne.

Če boste imeli krvavitev, ki se ne bo zaustavila, ali znake prekomerne krvavitve (neobičajna oslabelost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje) se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Zdravnik se bo mogoče odločil, da vas bo natančneje spremljal ali vam zamenjal zdravilo.

Nemudoma sporočite zdravniku, če izkusite resno alergijsko reakcijo, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico.

Možni neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja.

Preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operativni vstavitvi umetnega kolena ali kolka

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- spremenjeni laboratorijski testi jetrnega delovanja.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- možna je krvavitev iz nosu, v želodec ali črevo, iz penisa ali nožnice ali sečil (tudi kri v urinu, ki obarva urin rožnato ali rdeče), iz hemoroidov, iz zadnjika, pod kožo, v sklep, zaradi poškodbe ali po njej ali po operaciji;
- nastanek hematoma ali modrice po operaciji,
- kri v blatu pri laboratorijskih raziskavah,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,

- znižanje razmerja krvnih celic,
- alergijska reakcija,
- bruhanje,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- občutek slabosti,
- izcedek iz rane (iztekanje tekočine iz kirurške rane),
- povečane vrednosti jetrnih encimov,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvavitev,
- krvavitev se lahko pojavi v možganih, pri kirurškem rezu, na mestu vboda pri injiciranju ali na mestu vstavitve katetra v veno;
- krvavi izloček iz mesta vstavitve katetra (cevke) v veno,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi po operaciji,
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- srbenje,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- vnetje požiralnika in želodca,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- prebavne motnje,
- težave s požiranjem,
- izcedek iz rane,
- izcedek tekočine iz operacijske rane.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- zmanjšanje števila ali odsotnost belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- izpadanje las.

Preprečevanje zapore krvnih žil v možganih ali telesu s krvnimi strdki, ki se razvijejo pri motnjah srčnega utripa

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- pride lahko do krvavitve iz nosu, v želodec ali črevo, iz penisa ali nožnice ali sečil (tudi kri v urinu, ki obarva urin rožnato ali rdeče) ali pod kožo;
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- prebavne motnje,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- občutek slabosti.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitev,
- možna je krvavitev iz hemoroidov, iz zadnjika ali v možganih;
- nastanek hematoma,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- alergijska reakcija,

- nenadna sprememba barve in videza kože,
- srbenje,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- vnetje požiralnika in želodca,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bruhanje,
- težave s požiranjem,
- spremenjeni laboratorijski testi jetrnega delovanja.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvavitev se lahko pojavi v sklepu, na mestu kirurškega reza, na mestu poškodbe, iz mesta vboda injekcijske igle, iz mesta vstavitve venskega katetra;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- znižanje razmerja krvnih celic,
- povečane vrednosti jetrnih encimov,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- zmanjšanje števila ali odsotnost belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- izpadanje las.

V kliničnem preskušanju je bila stopnja srčnih napadov pri zdravilu Dabigatraneteksilat Accord številčno večja kot pri varfarinu. Skupno število dogodkov je bilo majhno.

Zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter preprečevanje njihove ponovitve

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- krvavitev iz nosu, v želodec ali črevo, iz zadnjika, iz penisa oziroma vagine ali sečevoda (tudi kri v seču, ki ga obarva rožnato ali rdeče), ali pod kožo;
- prebavne motnje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitev,
- krvavitev v sklep ali iz rane,
- krvavitev hemoroidov,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- nastanek hematoma,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- alergijska reakcija,
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- srbenje,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- vnetje požiralnika in želodca,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- občutek slabosti,
- bruhanje,
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- spremenjeni laboratorijski testi jetrnega delovanja,
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvavitev iz kirurškega reza ali mesta vboda z injekcijo ali vstavitve katetra v veno ali iz možganov,
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- težave s požiranjem.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- znižanje razmerja krvnih celic,
- zmanjšanje števila ali odsotnost belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi,
- izpadanje las.

V sklopu programa kliničnega preskušanja je bila stopnja srčnih napadov pri zdravlilu Dabigatraneteksilat Accord večja kot pri varfarinu. Skupno število dogodkov je bilo majhno. Glede na stopnjo srčnih napadov med bolniki, ki so se zdravili z dabigatranom, in bolniki, ki so prejeli placebo, ni bilo neravnovesja.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- nastanek hematoma,
- krvavitev iz nosu,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bruhanje,
- občutek slabosti,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- prebavne motnje,
- izpadanje las,
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšanje števila belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- krvavitev v želodec ali črevo, iz možganov, zadnjika, iz penisa oziroma vagine ali sečevoda (tudi kri v seču, ki ga obarva rožnato ali rdeče), ali pod kožo;
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- znižanje razmerja krvnih celic,
- srbenje,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- vnetje požiralnika in želodca,
- alergijska reakcija,
- težave s požiranjem,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- odsotnost belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;

- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- krvavitev,
- krvavitev se lahko pojavi v sklepu, na mestu poškodbe, na mestu kirurškega reza, iz mesta vboda injekcijske igle ali iz mesta vstavitve venskega katetra,
- krvavitev hemoroidov,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- spremenjeni laboratorijski testi jetrnega delovanja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dabigatraneteksilat Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu in plastenki, poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Po prvem odprtju plastenke zdravila ne uporabljajte več kot 60 dni.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

- Učinkovina je dabigatran. Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
- Druge sestavine zdravila so vinska kislina (E334), hipromeloza (E464), smukec (E553b), hidroksipropilceluloza (E463), premreženi natrijev karmelozat (E468) in magnezijev stearat (E572) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vsebuje natrij").
- Ovojnica kapsule vsebuje titanov dioksid (E171) in hipromelozo (E464).
- Sestavine črnega tiskarskega črnila so šelak (E904), propilen glikol (E1520), črni železov oksid (E172) in kalijev hidroksid (E525).

Izgled zdravila Dabigatraneteksilat Accord in vsebina pakiranja

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg so trde kapsule velikosti »1« (približno 19 x 7 mm) z belim neprozornim pokrovčkom in neprozornim belim telesom. Na pokrovčku je s črnim črnilom vtisnjena oznaka »MD«, na telesu trde kapsule pa oznaka »110«. Kapsule vsebujejo mešanico belo do bledorumeno obarvanih peletov in bledorumeno obarvan granulat.

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg trde kapsule so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo perforirane pretisne omote iz OPA/Alu/PE-PET s sušilnim sredstvom/Alu/PE, ki vsebujejo 10, 30, 60, 100 in 180 kapsul v škatli.

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg trde kapsule so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo perforirane pretisne omote za enkratne odmerke iz OPA/Alu/PE-PET s sušilnim sredstvom/Alu/PE, ki vsebujejo 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 in 180 x 1 kapsulo v škatli.

Dabigatraneteksilat Accord 110 mg trde kapsule so na voljo v pakiranjih s polipropilensko plastenko z za otroke varno zaporko, ki vsebuje 60 kapsul v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO /
PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Navodilo za uporabo

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg trde kapsule dabigatraneteksilat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dabigatraneteksilat Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dabigatraneteksilat Accord
3. Kako jemati zdravilo Dabigatraneteksilat Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dabigatraneteksilat Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dabigatraneteksilat Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vsebuje učinkovino dabigatraneteksilat in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo antikoagulantni. Deluje tako, da v telesu zavira snov, ki sodeluje pri nastanku krvnega strdka.

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord uporabljamo pri odraslih za:

- preprečevanje krvnih strdkov v možganih (kap) in drugih žilah v telesu, če imate obliko nepravilnega bitja srca, ki se imenuje atrijska fibrilacija in vsaj en dodaten dejavnik tveganja;
- zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter za preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov v venah nog in pljučih.

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord uporabljamo pri otrocih za:

- zdravljenje krvnih strdkov in preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Ne jemljite zdravila Dabigatraneteksilat Accord

- če ste alergični na dabigatraneteksilat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če je vaše ledvično delovanje močno zmanjšano,
- če krvavite,
- če imate obolenje organa, ki povečuje tveganje za resne krvavitve (npr. želodčni čir, poškodbe ali krvavitve v možganih, po nedavni operaciji možganov ali oči);
- če ste močnejše nagnjeni h krvavitvam, ne glede na to, ali je ta motnja prirojena, so krvavitve neznanega izvora ali pa jih povzročajo druga zdravila;

- če jemljete zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban ali heparin), razen če gre za spremembo antikoagulantne terapije, kadar imate vstavljen venski ali arterijski kateter in prejimate skozenj heparin, ki zagotavlja prehodnost katetra, ali kadar je vaš srčni utrip normaliziran s postopkom, ki mu pravimo kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije;
- če imate močno zmanjšano jetrno delovanje ali jetrno bolezen, ki bi lahko bila življenjsko nevarna;
- če jemljete peroralni ketokonazol ali itrakonazol, zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb;
- če jemljete peroralni ciklosporin, zdravilo za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi;
- če jemljete dronedaron, zdravilo za zdravljenje motenj srčnega utripa;
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja, protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C;
- če so vam vstavili umetno srčno zaklopko, kar zahteva stalno redčenje krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Dabigatraneteksilat Accord se posvetujte z zdravnikom. Med zdravljenjem s tem zdravilom se boste morali posvetovati z zdravnikom tudi, če se bodo pojavili simptomi ali ko boste potrebovali operativno zdravljenje.

Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli kakršno koli zdravstveno stanje ali bolezen, zlasti katero od naslednjih:

- če je pri vas povečano tveganje za krvavitve, kot na primer:
 - če ste pred kratkim krvaveli,
 - če ste imeli biopsijo (kirurški odvzem vzorca tkiva) v preteklem mesecu,
 - če ste imeli hudo poškodbo (na primer zlom kosti, poškodbo glave ali kakršno koli poškodbo, zaradi katere je bila potrebna operacija),
 - če imate vnetje požiralnika ali želodca,
 - če imate težave z zatekanjem želodčnega soka v požiralnik,
 - če jemljete zdravila, ki bi lahko povečala nevarnost krvavitve – glejte spodnje poglavje »Druga zdravila in zdravilo Dabigatraneteksilat Accord«;
 - če jemljete protivnetna zdravila, kot so diklofenak, ibuprofen, piroksikam;
 - če imate bakterijski endokarditis (okužbo notranje srčne ovojnice),
 - če veste, da imate zmanjšano ledvično delovanje ali ste dehidrirani (imate simptome, kot sta občutek žeje ali izločanje zmanjšane količine temnega (koncentriranega)/penečega se seča);
 - če ste starejši od 75 let,
 - če ste odrasel bolnik in je vaša telesna masa 50 kg ali manj;
 - če se uporablja le pri otrocih: če ima otrok okužbo okrog možganov ali v možganih.
- če ste imeli srčni infarkt ali so vam postavili diagnozo bolezni, ki povečuje tveganje za pojav srčnega infarkta;
- če imate jetrno bolezen, ki je povezana s spremenjenimi izvidi krvnih preiskav, uporabe tega zdravila ne priporočamo.

Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Dabigatraneteksilat Accord

- če potrebujete operacijo:
V tem primeru bo zdravilo Dabigatraneteksilat Accord treba začasno prekiniti zaradi povečane nevarnosti krvavitve med operacijo in krajši čas po njej. Zelo pomembno je, da zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vzamete pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči zdravnik.
- če operacija vključuje kateter ali injekcijo v hrbtenico (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali zmanjšanje bolečin):
 - zelo pomembno je, da zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vzamete pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči zdravnik;

- takoj obvestite zdravnika, če po koncu anestezije začutite otrplost ali oslabelost nog ali imate težave s črevesjem ali mehurjem, saj je potrebna nujna oskrba.
- če med zdravljenjem padete ali se poškodujete, zlasti če se udarite v glavo. Poiščite nujno medicinsko pomoč. Zaradi povečane nevarnosti krvavitve vas bo moral pregledati zdravnik.
- če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (bolezen imunskega sistema, zaradi katere imate povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo presodil, ali je treba zdravljenje spremeniti.

Druga zdravila in zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. **Zdravnika morate pred jemanjem zdravila Dabigatraneteksilat Accord obvestiti zlasti, če jemljete eno od zdravil, navedenih spodaj:**

- zdravila za zmanjšanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroksaban, acetilsalicilno kislino),
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol), razen če jih nanašate samo na kožo;
- zdravila za zdravljenje motenj srčnega utripa (npr. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil); če jemljete zdravila, ki vsebujejo verapamil, vam zdravnik lahko naroči, da uporabite zmanjšan odmerek zdravila Dabigatraneteksilat Accord, odvisno od stanja, zaradi katerega vam je predpisano. Glejte poglavje 3;
- zdravila za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi (npr. takrolimus, ciklosporin),
- zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja (protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C);
- protivnetna in protibolečinska zdravila (npr. acetilsalicilna kislina, ibuprofen, diklofenak),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo proti depresiji;
- antidepresive, poimenovane selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina;
- rifampicin ali klaritromicin (dva antibiotika),
- protivirusna zdravila za zdravljenje aidsa (npr. ritonavir),
- nekatera zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin).

Nosečnost in dojenje

Učinki zdravila Dabigatraneteksilat Accord na nosečnost in nerojenega otroka niso poznani. Če ste noseči, tega zdravila ne smete jemati, razen če vam zdravnik pove, da je jemanje varno. Če ste ženska v rodni dobi, se morate med zdravljenjem z zdravilom Dabigatraneteksilat Accord izogibati zanositvi.

Med jemanjem zdravila Dabigatraneteksilat Accord ne smete dojeti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord nima vpliva na sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vsebuje natrij

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

3. Kako jemati zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Trde kapsule zdravila Dabigatraneteksilat Accord se lahko uporabljajo pri odraslih in otrocih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Za zdravljenje otrok, mlajših od 8 let, so na voljo druge glede na starost prilagojene oblike odmerjanja.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Ob jemanju zdravila Dabigatraneteksilat Accord upoštevajte naslednja navodila:

Preprečevanje zapore krvnih žil v možganih ali telesu s krvnimi strdki, ki se razvijejo pri motnjah srčnega utripa, in zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter preprečevanje njihove ponovitve

Priporočeni odmerek je 300 mg, po ena kapsula po **150 mg dvakrat na dan**.

Če ste **stari 80 let ali starejši**, je priporočeni odmerek za vas 220 mg, po **ena kapsula po 110 mg dvakrat na dan**.

Če uporabljate **zdravila, ki vsebujejo verapamil**, se morate zaradi možnega povečanega tveganja krvavitve zdraviti z manjšim odmerkom zdravila Dabigatraneteksilat Accord, in sicer s skupno 220 mg, to je po **eno kapsulo po 110 mg dvakrat na dan**.

Če pri vas obstaja **povečana nevarnost krvavitve**, se lahko zdravnik odloči, da vam bo predpisal odmerek po 220 mg, kar je **ena kapsula po 110 mg dvakrat na dan**.

To zdravilo lahko jemljete še naprej, četudi je bilo vaš srčni utrip treba normalizirati s postopkom, ki se mu reče kardiokonverzija ali s postopkom, ki se mu reče kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije. Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord jemljite, kot vam naroči zdravnik.

Če vam je bil v postopku, ki se mu reče koronarna intervencija za namestitev žilne opornice, nameščen medicinski pripomoček (žilna opornica) v krvno žilo, da bi jo ohranjal odprto, lahko zdravilo Dabigatraneteksilat Accord uporabljate še, ko vaš zdravnik oceni, da je dosežen normalen nadzor strjevanja krvi. Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord jemljite, kot vam naroči zdravnik.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord 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 je odvisen od telesne mase in starosti. Zdravnik bo določil pravilen odmerek. Zdravnik lahko v nadaljevanju zdravljenja odmerek prilagodi. Še naprej uporabljajte vsa druga zdravila, razen če vam zdravnik naroči, da določeno zdravilo prenehate uporabljati.

Preglednica 1 prikazuje enkratni in skupni dnevni odmerek zdravila Dabigatraneteksilat Accord v miligramih (mg). Odmerki so odvisni od telesne mase bolnika v kilogramih (kg) in starosti v letih:

Preglednica 1: Preglednica odmerkov kapsul zdravila Dabigatraneteksilat Accord

Kombinacija telesne mase/starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v letih		
11 do manj kot 13 kg	8 do manj kot 9 let	75	150
13 do manj kot 16 kg	8 do manj kot 11 let	110	220
16 do manj kot 21 kg	8 do manj kot 14 let	110	220
21 do manj kot 26 kg	8 do manj kot 16 let	150	300
26 do manj kot 31 kg	8 do manj kot 18 let	150	300
31 do manj kot 41 kg	8 do manj kot 18 let	185	370
41 do manj kot 51 kg	8 do manj kot 18 let	220	440
51 do manj kot 61 kg	8 do manj kot 18 let	260	520
61 do manj kot 71 kg	8 do manj kot 18 let	300	600
71 do manj kot 81 kg	8 do manj kot 18 let	300	600
81 kg ali več	10 do manj kot 18 let	300	600

Enkratni odmerki, pri katerih je potrebna več kot ena kapsula:

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

Kako jemati zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord lahko jemljete ob jedi ali ne. Celo kapsulo je treba pogoltniti s kozarcem vode, da se zagotovi prehod v želodec. Kapsule ne žvečite, ne lomite, iz nje ne izpraznite zrn, saj to lahko poveča tveganje za krvavitve.

Zamenjava antikoagulacijskega zdravila

Brez posebnega navodila zdravnika ne spremenite zdravljenja z antikoagulanti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Dabigatraneteksilat Accord, kot bi smeli

Če vzamete preveč tega zdravila, se poveča tveganje za krvavitve. Takoj se obrnite na zdravnika, če ste vzeli preveč kapsul. Na voljo so posebne možnosti zdravljenja.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Pozabljeni odmerek lahko vzamete do 6 ur pred naslednjim odmerkom.

Če je do naslednjega odmerka manj kot 6 ur, je treba pozabljeni odmerek izpustiti.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord jemljite natančno tako, kot vam je predpisal zdravnik. Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom, saj se lahko nevarnost pojava krvnega strdka poveča, če zdravljenje ustavite prezgodaj. Obvestite zdravnika, če imate prebavne motnje po jemanju zdravila Dabigatraneteksilat Accord.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord učinkuje na strjevanje krvi, zato se pri večini neželenih učinkov pojavljajo znaki, kot so modrice ali krvavitve. Pojavi se lahko večja ali huda krvavitev, ki je najresnejši neželeni učinek in lahko ne glede na mesto krvavitve povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna. Takšne krvavitve včasih niso vidne.

Če boste imeli krvavitev, ki se ne bo zaustavila, ali znake prekomerne krvavitve (neobičajna oslabeledost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje) se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Zdravnik se bo mogoče odločil, da vas bo natančneje spremljal ali vam zamenjal zdravilo.

Nemudoma sporočite zdravniku, če izkusite resno alergijsko reakcijo, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico.

Možni neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja.

Preprečevanje zapore krvnih žil v možganih ali telesu s krvnimi strdki, ki se razvijejo pri motnjah srčnega utripa

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- pride lahko do krvavitve iz nosu, v želodec ali črevo, iz penisa ali nožnice ali sečil (tudi kri v urinu, ki obarva urin rožnato ali rdeče) ali pod kožo;
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- prebavne motnje,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- občutek slabosti.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitev,
- možna je krvavitev iz hemoroidov, iz zadnjika ali v možganih;
- nastanek hematoma,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- alergijska reakcija,
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- srbenje,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- vnetje požiralnika in želodca,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bruhanje,
- težave s požiranjem,
- spremenjeni laboratorijski testi jetrnega delovanja.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvavitev se lahko pojavi v sklepu, na mestu kirurškega reza, na mestu poškodbe, iz mesta vboda injekcijske igle, iz mesta vstavitve venskega katetra;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- znižanje razmerja krvnih celic,
- povečane vrednosti jetrnih encimov,

- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- zmanjšanje števila ali odsotnost belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- izpadanje las.

V kliničnem preskušanju je bila stopnja srčnih napadov pri zdravilu Dabigatraneteksilat Accord številčno večja kot pri varfarinu. Skupno število dogodkov je bilo majhno.

Zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter preprečevanje njihove ponovitve

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- krvavitev iz nosu, v želodec ali črevo, iz zadnjika, iz penisa oziroma vagine ali sečevoda (tudi kri v seču, ki ga obarva rožnato ali rdeče), ali pod kožo;
- prebavne motnje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitev,
- krvavitev v sklep ali iz rane,
- krvavitev hemoroidov,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- nastanek hematoma,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- alergijska reakcija,
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- srbenje,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- vnetje požiralnika in želodca,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- občutek slabosti,
- bruhanje,
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- spremenjeni laboratorijski testi jetrnega delovanja,
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvavitev iz kirurškega reza ali mesta vboda z injekcijo ali vstavitve katetra v veno ali iz možganov,
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- težave s požiranjem.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- znižanje razmerja krvnih celic,
- zmanjšanje števila ali odsotnost belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi,
- izpadanje las.

V sklopu programa kliničnega preskušanja je bila stopnja srčnih napadov pri zdravilu Dabigatraneteksilat Accord večja kot pri varfarinu. Skupno število dogodkov je bilo majhno. Glede na

stopnjo srčnih napadov med bolniki, ki so se zdravili z dabigatranom, in bolniki, ki so prejeli placebo, ni bilo neravnovesja.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- nastanek hematoma,
- krvavitev iz nosu,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bruhanje,
- občutek slabosti,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- prebavne motnje,
- izpadanje las,
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšanje števila belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- krvavitev v želodec ali črevo, iz možganov, zadnjika, iz penisa oziroma vagine ali sečevoda (tudi kri v seču, ki ga obarva rožnato ali rdeče), ali pod kožo;
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- znižanje razmerja krvnih celic,
- srbenje,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- vnetje požiralnika in želodca,
- alergijska reakcija,
- težave s požiranjem,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- odsotnost belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- krvavitev,
- krvavitev se lahko pojavi v sklepu, na mestu poškodbe, na mestu kirurškega reza, iz mesta vboda injekcijske igle ali iz mesta vstavitve venskega katetra,
- krvavitev hemoroidov,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- spremenjeni laboratorijski testi jetrnega delovanja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dabigatraneteksilat Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu in platenki, poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Po prvem odprtju plastenke zdravila ne uporabljajte več kot 60 dni.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dabigatraneteksilat Accord

- Učinkovina je dabigatran. Ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
- Druge sestavine zdravila so vinska kislina (E334), hipromeloza (E464), smukec (E553b), hidroksipropilceluloza (E463), premreženi natrijev karmelozat (E468) in magnezijev stearat (E572) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord vsebuje natrij").
- Ovojnica kapsule vsebuje titanov dioksid (E171) in hipromelozo (E464).
- Sestavine črnega tiskarskega črnila so šelak (E904), propilen glikol (E1520), črni železov oksid (E172) in kalijev hidroksid (E525).

Izgled zdravila Dabigatraneteksilat Accord in vsebina pakiranja

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg so trde kapsule velikosti »0« (približno 22 x 8 mm) z belim neprozornim pokrovčkom in neprozornim belim telesom. Na pokrovčku je s črnim črnilom vtisnjena oznaka »MD«, na telesu trde kapsule pa oznaka »150«. Kapsule vsebujejo mešanico belo do bledorumeno obarvanih peletov in bledorumeno obarvan granulata.

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg trde kapsule so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo pretisne omote iz OPA/Alu/PE-PET s sušilnim sredstvom/Alu/PE, ki vsebujejo 10, 30, 60 in 180 kapsul v škatli.

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg trde kapsule so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo perforirane pretisne omote za enkratne odmerke iz OPA/Alu/PE-PET s sušilnim sredstvom/Alu/PE, ki vsebujejo 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 in 180 x 1 kapsulo v škatli.

Dabigatraneteksilat Accord 150 mg trde kapsule so na voljo v pakiranjih s polipropilensko platenko z za otroke varno zaporko, ki vsebuje 60 kapsul v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO /
PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Dabigatraneteksilat Accord
dabigatraneteksilat

- To kartico morate imeti vi ali skrbnik vedno pri sebi.
- Pazite, da boste uporabili najnovejšo različico (xxxx 202x).

Spoštovani bolnik/skrbnik pediatričnega bolnika,

zdravnik je vam ali vašemu otroku predpisal zdravljenje z zdravilom Dabigatraneteksilat Accord. Prosimo, da zaradi varne uporabe zdravila upoštevate pomembne informacije v priloženem navodilu za uporabo.

Opozorilna kartica za bolnika vsebuje pomembne podatke o vašem zdravljenju/zdravljenju vašega otroka, zato jo morate/jo mora vaš otrok imeti vedno pri sebi, da boste lahko zdravstvene delavce obvestili, da jemljete/vaš otrok jemlje zdravilo Dabigatraneteksilat Accord.

Informacije o zdravilu Dabigatraneteksilat Accord za bolnike/skrbnike pediatričnih bolnikov

O vašem zdravljenju/zdravljenju vašega otroka

- Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord redči kri. Uporablja se za zdravljenje obstoječih krvnih strdkov ali za preprečevanje nastajanja nevarnih krvnih strdkov.
- Zdravilo je treba uporabljati, kot vam je naročil zdravnik/zdravnik vašega otroka. Nikoli ne izpustite odmerka oziroma ne prenehajte jemati zdravila Dabigatraneteksilat Accord, ne da bi se o tem pogovorili s svojim/otrokovim zdravnikom.
- Obvestite svojega/otrokovega zdravnika o vseh zdravilih, ki jih trenutno jemljete/jemlje vaš otrok.
- Obvestite svojega/otrokovega zdravnika o jemanju zdravila Dabigatraneteksilat Accord pred vsakršnim kirurškim/invazivnim posegom.
- Kapsule zdravila Dabigatraneteksilat Accord lahko jemljete s hrano ali brez. Celo kapsulo je treba pogoltniti s kozarcem vode. Kapsule ne smete zlomiti, žvečiti ali iz nje izprazniti zrnca.

Kdaj morate poiskati zdravniško pomoč

- Jemanje zdravila Dabigatraneteksilat Accord lahko poveča tveganje za pojav krvavitev. Takoj se posvetujte s svojim/otrokovim zdravnikom, če se pri vas/pri otroku pojavijo znaki in simptomi krvavitev, kot so: oteklina, neprijeten občutek, nenavadna bolečina ali glavobol, omotica, bledica, oslabelost, nenavadno pojavljanje modric, krvavitve iz nosu, krvavenje dlesni, neobičajno dolgotrajno krvavenje iz ureznin, nenormalen menstrualni tok ali krvavenje iz vagine, kri v urinu, ki je lahko rožnata ali rjava, rdeče/črno blato, izkašljevanje krvi, bruhanje krvi ali vsebine, videza kavne usedline.
- V primeru padca ali poškodbe, zlasti pri udarcu v glavo, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- Zdravila Dabigatraneteksilat Accord ne prenehajte jemati, ne da bi se o tem pogovorili s svojim/otrokovim zdravnikom, če se pri vas/vašem otroku pojavi zgaga, navzea, bruhanje, neprijeten občutek v želodcu, napenjanje ali bolečine v zgornjem delu trebuha.

Informacije o zdravilu Dabigatraneteksilat Accord za zdravstvene delavce

- Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord je peroralni antikoagulant (neposredni zaviralec trombina).
- Zdravljenje s tem zdravilom bo morda treba ukiniti pred operacijami in drugimi invazivnimi postopki.
- Pri večjih krvavitvah je treba zdravilo Dabigatraneteksilat Accord nemudoma ukiniti.
- Na voljo je specifična protiučinkovina (idarucizumab) za odrasle bolnike. Učinkovitost in varnost specifične protiučinkovine idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani.

Za več informacij in napotkov o tem, kako izničiti antikoagulacijski učinek zdravila Dabigatraneteksilat Accord glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila Dabigatraneteksilat Accord in idarucizumaba.

- Zdravilo Dabigatraneteksilat Accord se izloča predvsem skozi ledvice; zagotovljena mora biti zadostna diureza. Zdravilo se izloča med dializo.

Prosimo, izpolnite ta del ali zaprosite svojega/otrokovega zdravnika, naj ga izpolni.

Podatki o bolniku

ime bolnika

datum rojstva

indikacija za antikoagulacijo

odmerek zdravila Dabigatraneteksilat Accord