# SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

## 1. NAZIV LIJEKA

Fluxitra 110 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 126,83 mg dabigatraneteksilata (u obliku mesilata), što odgovara 110 mg dabigatraneteksilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula. (kapsula)

Gotovo bijele do blijedo žute pelete u plavim tvrdim kapsulama veličine 1 (pribl. 19,4 mm).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Primarna prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena.

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (engl. *non valvular atrial fibrillation*, NVAF), s jednim ili više čimbenika rizika kao što je prethodni moždani udar ili tranzitorna ishemična ataka (TIA); dob ≥ 75 godina; zatajenje srca (NYHA – stupanj ≥ II); dijabetes melitus; hipertenzija.

Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba.

Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti.

Za oblike doza prikladne za određenu dob, vidjeti dio 4.2.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Fluxitra kapsule mogu se primijeniti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 godina ili više koji mogu progutati cijele kapsule.

Za liječenje djece mlađe od 8 godina postoje i drugi oblici primjereni dobi.

Kod prelaska između formulacija, možda će biti potrebno promijeniti propisanu dozu. Dozu navedenu u odgovarajućoj tablici za doziranje formulacije potrebno je propisati na temelju tjelesne težine i dobi



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

djeteta.

***Primarna prevencija VTE-a u ortopedskoj kirurgiji***

Preporučene doze dabigatraneteksilata i trajanje terapije kod primarne prevencije venske tromboembolije u ortopedskoj kirurgiji prikazani su u tablici 1.

**Tablica 1: Preporučene doze i trajanje terapije kod primarne prevencije VTE-a u ortopedskoj kirurgiji**

<table>
<tr><th></th><th>Početak liječenja na dan kirurškog zahvata 1 – 4 sata nakon završetka kirurškog zahvata</th><th>Doza održavanja počevši od prvog dana nakon kirurškog zahvata</th><th>Trajanje primjene doze održavanja</th></tr>
<tr><td>Bolesnici nakon elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze koljena</td><td rowspan="2">jedna kapsula dabigatraneteksilata od 110 mg</td><td rowspan="2">220 mg dabigatraneteksilata jedanput dnevno u obliku 2 kapsule od 110 mg</td><td>10 dana</td></tr>
<tr><td>Bolesnici nakon elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka</td><td>28 – 35 dana</td></tr>
<tr><td>Preporučeno sniženje doze</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina, CrCl 30 – 50 ml/min)</td><td rowspan="3">jedna kapsula dabigatraneteksilata od 75 mg</td><td rowspan="3">150 mg dabigatraneteksilata jedanput dnevno u obliku 2 kapsule od 75 mg</td><td rowspan="3">10 dana (kirurški zahvat ugradnje endoproteze koljena) ili 28 – 35 dana (kirurški zahvat ugradnje endoproteze kuka)</td></tr>
<tr><td>Bolesnici koji istodobno primaju verapamil*, amiodaron, kinidin</td></tr>
<tr><td>Bolesnici u dobi od 75 godina ili stariji</td></tr>
</table>

*Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega koji se istodobno liječe verapamilom vidjeti Posebne populacije

Ako hemostaza nije osigurana, kod oba zahvata potrebno je odgoditi početak liječenja. Ako se liječenje ne počinje provoditi na dan zahvata, tada ga je potrebno započeti s 2 kapsule jedanput dnevno.

*Procjena bubrežne funkcije prije i tijekom liječenja dabigatraneteksilatom*

U svih bolesnika, a osobito starijih osoba (> 75 godina), jer oštećenje bubrega može biti često u toj dobnoj skupini:

- Bubrežna funkcija se ocjenjuje tako da se izračuna klirens kreatinina (CrCl) prije početka liječenja dabigatraneteksilatom kako bi se isključili bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (tj. CrCl < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

- Bubrežna funkcija se također treba procijeniti kada se sumnja na smanjenje bubrežne funkcije tijekom liječenja (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istodobne primjene određenih lijekova).

Metoda koja se koristi za procjenu bubrežne funkcije (CrCl po ml/min) je Cockcroft-Gaultova metoda.

*Propuštena doza*

Preporučuje se nastaviti s preostalim dnevnim dozama dabigatraneteksilata u isto vrijeme sljedećeg dana.

Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze.

*Prekid primjene dabigatraneteksilata*

Liječenje dabigatraneteksilatom ne smije se prekinuti bez liječničkog savjeta. Bolesnike je potrebno savjetovati da se obrate nadležnom liječniku ako razviju gastrointestinalne simptome, kao što je dispepsija (vidjeti dio 4.8).

*Prijelaz na drugi lijek*

Prijelaz s liječenja dabigatraneteksilatom na parenteralni antikoagulans:
Preporučuje se čekati 24 sata nakon posljednje doze, prije prelaska s dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans (vidjeti dio 4.5).

Prijelaz s parenteralnih antikoagulansa na dabigatraneteksilat:
Potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulansa i započeti s dabigatraneteksilatom 0 – 2 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog liječenja (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (engl. *Unfractionated Heparin*, UFH)) (vidjeti dio 4.5).

*Posebne populacije*

*Oštećenje bubrega*

Liječenje dabigatraneteksilatom bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CrCl < 30 ml/min) je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

U skupini bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCl 30 – 50 ml/min) preporučuje se sniženje doze (vidjeti tablicu 1 iznad i dijelove 4.4 i 5.1).

*Istodobna primjena dabigatraneteksilata i blagih do umjerenih inhibitora P-glikoproteina (P-gp), tj. amiodarona, kinidina, ili verapamila*

Dozu je potrebno sniziti kako je prikazano u tablici 1 (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.5). U ovoj situaciji, dabigatraneteksilat i spomenuti lijekovi trebaju se uzimati u isto vrijeme.

Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega koji se istodobno liječe verapamilom potrebno je razmotriti snižavanje doze dabigatraneteksilata na 75 mg dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

*Starije osobe*

U starijih osoba u dobi > 75 godina preporučuje se sniženje doze (vidjeti tablicu 1 iznad i dijelove 4.4 i 5.1).



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

*Tjelesna težina*

Kliničko iskustvo u bolesnika s tjelesnom težinom < 50 kg ili > 110 kg pri preporučenom načinu doziranja vrlo je ograničeno. Prema dostupnim kliničkim i kinetičkim podacima nema potrebe za prilagođavanjem doze (vidjeti dio 5.2), ali se preporučuje poman klinički nadzor (vidjeti dio 4.4).

*Spol*

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

*Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene dabigatraneteksilata u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju primarne prevencije VTE-a u bolesnika koji su bili podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena.

***Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora (prevencija MU i SE kod AF)***
***Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba (DVT/PE)***

Preporučene doze dabigatraneteksilata u indikacijama prevencije MU i SE kod AF i indikacijama DVT-a i PE-a prikazane su u tablici 2.

**Tablica 2: Preporučene doze za prevenciju MU i SE kod AF i preporučene doze za DVT i PE**

| | **Preporučena doza** |
|---|---|
| Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora (prevencija MU i SE kod AF) | 300 mg dabigatraneteksilata uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno |
| Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba (DVT/PE) | 300 mg dabigatraneteksilata uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom u trajanju od najmanje 5 dana |
| ***Preporučeno sniženje doze*** | |
| Bolesnici u dobi ≥ 80 godina | dnevna doza dabigatraneteksilata od 220 mg uzeta u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno |
| Bolesnici koji istodobno primaju verapamil | |
| ***Razmotriti sniženje doze*** | |
| Bolesnici između 75 – 80 godina | dnevna doza dabigatraneteksilata od 300 mg ili 220 mg odabire se na osnovi individualne ocjene rizika od tromboembolije i krvarenja |
| Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCl 30 – 50 ml/min) | |
| Bolesnici s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom | |
| Drugi bolesnici pod povećanim rizikom od krvarenja | |

Kod DVT/PE, preporučena primjena dabigatraneteksilata 220 mg uzeta u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno zasniva se na farmakokinetičkim i farmakodinamičkim analizama te nije ispitivana



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

u ovom kliničkom okruženju. Vidjeti nastavak teksta i dijelove 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

U slučaju nepodnošljivosti dabigatraneteksilata, bolesnike je potrebno uputiti da se trenutno jave svom nadležnom liječniku radi prijelaza na drugu prihvatljivu terapiju za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije povezanih s fibrilacijom atrija ili za DVT/PE.

*Procjena bubrežne funkcije prije i tijekom liječenja dabigatraneteksilatom*

U svih bolesnika, a osobito starijih osoba (> 75 godina), jer oštećenje bubrega može biti često u toj dobnoj skupini:

- Bubrežna funkcija se ocjenjuje tako da se izračuna klirens kreatinina (CrCl) prije početka liječenja dabigatraneteksilatom kako bi se isključili bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (tj. CrCl < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).
- Bubrežna funkcija se također treba procijeniti kada se sumnja na smanjenje bubrežne funkcije tijekom liječenja (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istodobne primjene određenih lijekova).

Dodatni zahtjevi u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega i u bolesnika u dobi iznad 75 godina:

- Bubrežna funkcija se ocjenjuje tijekom liječenja dabigatraneteksilatom najmanje jedanput godišnje ili češće prema potrebi u određenim kliničkim situacijama kada se sumnja na mogućnost smanjenja ili pogoršanja bubrežne funkcije (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istodobne primjene određenih lijekova).

Metoda koja se koristi za procjenu bubrežne funkcije (CrCl po ml/min) je Cockcroft-Gaultova metoda.

*Trajanje primjene*

Trajanje primjene dabigatraneteksilata u indikacijama prevencije MU i SE kod AF i indikaciji DVT-a i PE-a prikazano je u tablici 3.

**Tablica 3: Trajanje primjene kod prevencije MU i SE kod AF i kod DVT/PE-a**

| **Indikacija** | **Trajanje primjene** |
|---|---|
| Prevencija MU i SE kod AF | Terapija treba biti dugotrajna. |
| DVT/PE | Trajanje terapije mora se prilagoditi individualnim potrebama nakon pažljive ocjene koristi liječenja u odnosu na rizike od krvarenja (vidjeti dio 4.4).<br><br>Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) mora se odrediti prema prolaznim čimbenicima rizika (npr. nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija), a dulja trajanja moraju se odrediti prema trajnim čimbenicima rizika ili idiopatskom DVT-u ili PE-u. |

*Propuštena doza*

Zaboravljena doza dabigatraneteksilata može se još uvijek uzeti do 6 sati prije sljedeće planirane doze prema rasporedu doziranja. Nakon 6 sati prije planirane sljedeće doze, propuštena doza se preskače.

Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze.

*Prekid primjene dabigatraneteksilata*



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Liječenje dabigatraneteksilatom ne smije se prekinuti bez liječničkog savjeta. Bolesnike je potrebno savjetovati da se obrate nadležnom liječniku ako razviju gastrointestinalne simptome, kao što je dispepsija (vidjeti dio 4.8).

*Prijelaz na drugi lijek*

Prijelaz s liječenja dabigatraneteksilatom na parenteralni antikoagulans:
Preporučuje se čekati 12 sati nakon posljednje doze, prije prelaska s dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans (vidjeti dio 4.5).

Prijelaz s parenteralnih antikoagulansa na dabigatraneteksilat:
Potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulansa i započeti s dabigatraneteksilatom 0 – 2 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog liječenja (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (engl. *Unfractionated Heparin*, UFH)) (vidjeti dio 4.5).

Prijelaz s liječenja dabigatraneteksilatom na antagoniste vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA):
Početno vrijeme doziranja VKA potrebno je prilagoditi na osnovi CrCl-a kako slijedi:

- CrCl ≥ 50 ml/min, primjenu VKA potrebno je započeti 3 dana prije prekida primjene dabigatraneteksilata
- CrCl ≥ 30 – < 50 ml/min, primjenu VKA potrebno je započeti 2 dana prije prekida primjene dabigatraneteksilata.

Budući da dabigatraneteksilat može utjecati na vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio*, INR), INR će bolje odražavati učinak VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primjene dabigatraneteksilata. Do tada, potreban je oprez u interpretaciji INR vrijednosti.

Prijelaz s VKA na dabigatraneteksilat:
Primjena VKA-e se prekida. Dabigatraneteksilat se može davati čim je INR < 2,0.

*Kardioverzija (prevencija MU i SE kod AF)*

U slučaju kardioverzije, bolesnici ne moraju prekidati liječenje dabigatraneteksilatom.

*Kateterska ablacija radi fibrilacije atrija (prevencija MU i SE kod AF)*

Nema dostupnih podataka za liječenje dabigatraneteksilatom 110 mg dvaput dnevno.

*Perkutana koronarna intervencija (PCI) s ugradnjom stenta (prevencija MU i SE kod AF)*

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji su podvrgnuti zahvatu PCI s ugradnjom stenta mogu se liječiti dabigatraneteksilatom u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima nakon što se postigne hemostaza (vidjeti dio 5.1).

*Posebne populacije*

*Starije osobe*

Za prilagodbe doze u ovoj populaciji vidjeti tablicu 2 iznad.

*Bolesnici s rizikom od krvarenja*



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Bolesnike s povećanim rizikom od krvarenja (vidjeti dijelove 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) potrebno je pažljivo klinički pratiti (radi znakova krvarenja ili anemije). O prilagođavanju doze odlučuje liječnik na osnovu ocjene potencijalne koristi i rizika za pojedinog bolesnika (vidjeti tablicu 2 iznad). Test koagulacije (vidjeti dio 4.4) može pomoći u prepoznavanju bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja uzrokovanim prekomjernim izlaganjem dabigatranu. Kada se prekomjerna izloženost dabigatranu prepozna u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se snižena doza od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno. Kada se pojavi klinički relevantno krvarenje, potrebno je prekinuti liječenje.

Za bolesnike s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom, može se razmotriti sniženje doze zbog povećanog rizika od velikog gastrointestinalnog (GI) krvarenja (vidjeti tablicu 2 iznad i dio 4.4).

*Oštećenje bubrega*

Liječenje dabigatraneteksilatom bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CrCl < 30 ml/min) je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (CrCl 50 – ≤ 80 ml/min). Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCl 30 – 50 ml/min) preporučena doza dabigatraneteksilata je također 300 mg u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno. Međutim, za bolesnike s visokim rizikom od krvarenja, potrebno je razmotriti sniženje doze dabigatraneteksilata na 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Preporučuje se poman klinički nadzor nad bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije.

*Istodobna primjena dabigatraneteksilata i blagih do umjerenih inhibitora P-glikoproteina (P-gp), tj. amiodarona, kinidina, ili verapamila*

Nije potrebna prilagodba doze u slučaju istodobne primjene lijeka Fluxitra i amiodarona ili kinidina (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Preporučuju se sniženja doze za bolesnike koji istodobno primaju verapamil (vidjeti tablicu 2 iznad i dijelove 4.4 i 4.5). U ovoj situaciji potrebno je uzimati dabigatraneteksilat i verapamil u isto vrijeme.

*Tjelesna težina*

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2), ali preporučuje se poman klinički nadzor nad bolesnicima s tjelesnom težinom < 50 kg (vidjeti dio 4.4).

*Spol*

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

*Pedijatrijska populacija*

Nije opravdana primjena dabigatraneteksilata u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju prevencije moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s NVAF-om.

***Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika***

Za liječenje VTE-a u pedijatrijskih bolesnika liječenje je potrebno započeti nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom u trajanju od najmanje 5 dana. Za prevenciju rekurentnog VTE-a liječenje je potrebno započeti nakon prethodnog liječenja.

**Dabigatraneteksilat kapsule potrebno je uzimati dvaput dnevno**, jednu dozu ujutro i jednu dozu



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

uvečer, približno u isto vrijeme svakog dana. Potrebno je da interval doziranja iznosi što je moguće bliže razdoblju od 12 sati.

Preporučena doza dabigatraneteksilat kapsula temelji se na bolesnikovoj tjelesnoj težini i dobi kao što je prikazano u tablici 4. S napredovanjem liječenja potrebno je prilagoditi dozu sukladno tjelesnoj težini i dobi.

Za kombinacije tjelesne težine i dobi koje nisu navedene u tablici doziranja, ne mogu se dati preporuke za doziranje.

**Tablica 4: Jednokratne i ukupne dnevne doze dabigatraneteksilata u miligramima (mg) po tjelesnoj težini bolesnika u kilogramima (kg) i njegovoj dobi u godinama**

| **Kombinacija tjelesna težina/dob** | | **Jednokratna doza u mg** | **Ukupna dnevna doza u mg** |
|---|---|---|---|
| **Tjelesna težina u kg** | **Dob u godinama** | | |
| 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 |

Jednokratne doze za koje su potrebne kombinacije više od jedne kapsule:
300 mg: dvije kapsule od 150 mg ili
četiri kapsule od 75 mg
260 mg: jedna kapsula od 110 mg plus jedna kapsula od 150 mg ili
jedna kapsula od 110 mg plus dvije kapsule od 75 mg
220 mg: dvije kapsule od 110 mg
185 mg: jedna kapsula od 75 mg plus jedna kapsula od 110 mg
150 mg: jedna kapsula od 150 mg ili
dvije kapsule od 75 mg

*Procjena bubrežne funkcije prije i tijekom liječenja*

Prije početka liječenja potrebno je odrediti procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR) primjenom Schwartzove formule (provjeriti u nadležnom laboratoriju koju metodu koriste za procjenu kreatinina).

Liječenje dabigatraneteksilatom u pedijatrijskih bolesnika s eGFR < 50 ml/min/1,73 $m^2$ je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 $m^2$ potrebno je liječiti dozom sukladno tablici 4.

Tijekom liječenja potrebno je ocijeniti bubrežnu funkciju u određenim kliničkim situacijama kada se sumnja na mogućnost smanjenja ili pogoršanja bubrežne funkcije (kao kod hipovolemije, dehidracije i kod istodobne primjene određenih lijekova, itd.).

*Trajanje primjene*



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Trajanje terapije mora se prilagoditi individualnim potrebama na temelju procjene omjera koristi i rizika.

*Propuštena doza*

Zaboravljena doza dabigatraneteksilata može se još uvijek uzeti do 6 sati prije sljedeće planirane doze prema rasporedu doziranja. Nakon 6 sati prije planirane sljedeće doze, propuštena doza se preskače. Nikad se ne smije uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze.

*Prekid primjene dabigatraneteksilata*

Liječenje dabigatraneteksilatom ne smije se prekinuti bez liječničkog savjeta. Bolesnike ili njihove njegovatelje je potrebno savjetovati da se obrate nadležnom liječniku ako razviju gastrointestinalne simptome, kao što je dispepsija (vidjeti dio 4.8).

*Prijelaz na drugi lijek*

Prijelaz s liječenja dabigatraneteksilatom na parenteralni antikoagulans:
Preporučuje se čekati 12 sati nakon posljednje doze, prije prelaska s dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans (vidjeti dio 4.5).

Prijelaz s parenteralnih antikoagulansa na dabigatraneteksilat:
Potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulansa i započeti s dabigatraneteksilatom 0 – 2 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog liječenja (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (engl. *Unfractionated Heparin,* UFH)) (vidjeti dio 4.5).

Prijelaz s liječenja dabigatraneteksilatom na antagoniste vitamina K (engl. *vitamin K antagonists,* VKA):
Bolesnici moraju započeti primjenu VKA 3 dana prije prekida dabigatraneteksilata.
Budući da dabigatraneteksilat može utjecati na vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio*, INR), INR će bolje odražavati učinak VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primjene dabigatraneteksilata. Do tada, potreban je oprez u interpretaciji INR vrijednosti.

Prijelaz s VKA na dabigatraneteksilat:
Primjena VKA-a se prekida. Dabigatraneteksilat se može davati čim je INR < 2,0.

Način primjene

Ovaj lijek namijenjen je za peroralnu primjenu.
Kapsule se mogu uzeti s ili bez hrane. Kapsule je potrebno progutati cijele s čašom vode kako bi se olakšalo njihovo dospijevanje do želuca.
Bolesnike je potrebno uputiti da ne otvaraju kapsulu s obzirom na to da to može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dijelove 5.2 i 6.6).

Za pedijatrijske bolesnike mlađe od 8 godina ili starije bolesnike koji imaju poteškoće s gutanjem ili ne znaju gutati na tržištu su dostupni drugi oblici doziranja primjereni dobi kao što su:

- Dabigatraneteksilat obložene granule koje se mogu primijeniti u djece u dobi manjoj od 12 godina čim dijete može progutati mekanu hranu.
- Dabigatraneteksilat prašak i otapalo za oralnu otopinu potrebno je primijeniti samo u djece u dobi manjoj od 1 godine.

## 4.3 Kontraindikacije



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje bubrega (CrCl < 30 ml/min) u odraslih bolesnika.
- Vrijednost eGFR < 50 ml/min/1,73 $m^2$ u pedijatrijskih bolesnika.
- Aktivno klinički značajno krvarenje.
- Lezija ili stanje ako se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje. To može uključivati trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo maligne neoplazme s visokim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili spinalnu ozljedu, nedavni moždani, spinalni ili oftalmološki kirurški zahvat, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili suspektne ezofagealne varikozitete, arteriovenske malformacije, vaskularnu aneurizmu ili značajne intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti.
- Istodobno liječenje drugim antikoagulansom, npr. nefrakcioniranim heparinom (UFH), niskomolekularnim heparinom (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, itd.) osim u specifičnim okolnostima. To su prijelaz u antikoagulacijskoj terapiji (vidjeti dio 4.2), kada se UFH daje pri dozama potrebnima za održavanje prohodnosti središnjeg venskog ili arterijskog katetera ili kada se UFH daje tijekom kateterske ablacije radi fibrilacije atrija (vidjeti dio 4.5).
- Oštećenje ili bolest jetre koje bi moglo imati utjecaj na preživljenje.
- Istodobno liječenje sljedećim snažnim P-gp inhibitorima: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir (vidjeti dio 4.5).
- Umjetni srčani zalisci koji zahtijevaju liječenje antikoagulansom (vidjeti dio 5.1).

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

Dabigatraneteksilat se primjenjuje s oprezom u stanjima s povećanim rizikom od krvarenja ili uz istodobnu primjenu lijekova koji utječu na hemostazu putem inhibiranja agregacije trombocita. Krvarenje se može pojaviti na bilo kojem mjestu tijekom terapije. Neobjašnjen pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog tlaka zahtijeva nalaženje mjesta krvarenja.

Za odrasle bolesnike u situacijama po život opasnog ili nekontroliranog krvarenja, kada je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana, dostupan je specifičan antagonist idarucizumab. Nije ustanovljena djelotvornost i sigurnost idarucizumaba u pedijatrijskih bolesnika. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran. Za odrasle bolesnike druge moguće opcije su svježa puna krv ili svježa smrznuta plazma, koncentracija koagulacijskih faktora (aktivirani ili neaktivirani), rekombinantni faktor VIIa ili koncentrati trombocita (vidjeti također dio 4.9).

U kliničkim ispitivanjima, dabigatraneteksilat je bio povezan s višim stopama velikog gastrointestinalnog krvarenja. Povećan rizik bio je opažen u starijih osoba (≥ 75 godina) kod režima davanja doze od 150 mg dvaput dnevno. Dodatni čimbenici rizika (vidjeti također tablicu 5) uključuju istodobno liječenje inhibitorima agregacije trombocita poput klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline (ASK) ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), kao i prisustvo ezofagitisa, gastritisa ili gastroezofagealnog refluksa.

*Čimbenici rizika*

Tablica 5 sažima čimbenike koji mogu povećati rizik od krvarenja.

**Tablica 5: Čimbenici koji mogu povećati rizik od krvarenja.**

| | Čimbenik rizika |
|---|---|



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

| | |
|---|---|
| Farmakodinamički i farmakokinetički čimbenici | Dob ≥ 75 godina |
| Čimbenici koji povisuju vrijednosti dabigatrana u plazmi | <u>Značajni:</u><br>• umjereno oštećenje bubrega u odraslih bolesnika (CrCl 30 – 50 ml/min)<br>• snažni P-gp inhibitori (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5)<br>• istodobna primjena blagih do umjerenih P-gp inhibitora (npr. amiodarona, verapamila, kinidina i tikagrelora; vidjeti dio 4.5)<br><br><u>Manji:</u><br>• niska tjelesna težina (< 50 kg) u odraslih bolesnika |
| Farmakodinamičke interakcije (vidjeti dio 4.5) | • ASK i drugi inhibitori agregacije trombocita poput klopidogrela<br>• NSAIL-i<br>• SSRI ili SNRI<br>• drugi lijekovi koji mogu narušiti hemostazu |
| Bolesti / postupci s posebnim rizicima od krvarenja | • kongenitalni ili stečeni koagulacijski poremećaji<br>• trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita<br>• nedavna biopsija, velika trauma<br>• bakterijski endokarditis<br>• ezofagitis, gastritis ili gastroezofagealni refluks |

Podaci za odrasle bolesnike težine < 50 kg su ograničeni (vidjeti dio 5.2).

Nije ispitana istodobna primjena dabigatraneteksilata i P-gp inhibitora u pedijatrijskih bolesnika, ali može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

*<u>Mjere opreza i zbrinjavanje rizika od krvarenja</u>*

Za zbrinjavanje komplikacija krvarenja vidjeti također dio 4.9.

*Procjena omjera koristi i rizika*

Prisustvo lezija, stanja, postupaka, i/ili farmakološkog liječenja (kao što su NSAIL-i, antitrombocitni lijekovi, SSRI-i i SNRI-i, vidjeti dio 4.5), koji značajno povećavaju rizik od velikog krvarenja zahtijeva pažljivu ocjenu omjera koristi i rizika. Dabigatraneteksilat se daje samo ako koristi nadilaze rizike od krvarenja.

Za pedijatrijske bolesnike s čimbenicima rizika, uključujući bolesnike s aktivnim meningitisom, encefalitisom i intrakranijalnim apscesom, dostupni su ograničeni klinički podaci (vidjeti dio 5.1). U tih je bolesnika dabigatraneteksilat potrebno dati samo ako koristi nadilaze rizike od krvarenja.

*Poman klinički nadzor*



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Preporučuje se pomno promatranje zbog znakova krvarenja ili anemije tijekom liječenja, osobito u slučaju kombinacije rizičnih faktora (vidjeti tablicu 5 gore). Osobit oprez potreban je kada se dabigatraneteksilat primjenjuje istodobno s verapamilom, amiodaronom, kinidinom ili klaritromicinom (P-gp inhibitorima) te osobito u slučaju krvarenja, posebice za bolesnike koji imaju smanjenu funkciju bubrega (vidjeti dio 4.5).
Preporučuje se pažljivo promatranje zbog znakova krvarenja u bolesnika koji se istodobno liječe NSAIL-ovima (vidjeti dio 4.5).

*Prekid primjene dabigatraneteksilata*

Bolesnici koji razviju akutno zatajenje bubrega moraju prekinuti liječenje dabigatraneteksilatom (vidjeti također dio 4.3).

Nastupi li teško krvarenje, liječenje treba prekinuti i istražiti izvor krvarenja te razmotriti primjenu specifičnog antagonista (idarucizumab) u odraslih bolesnika. Nije ustanovljena djelotvornost i sigurnost idarucizumaba u pedijatrijskih bolesnika. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran.

*Primjena inhibitora protonske pumpe*

Da bi se spriječilo GI krvarenje, može se razmotriti primjena inhibitora protonske pumpe (engl. *proton-pump inhibitor*, PPI). U slučaju pedijatrijskih bolesnika moraju se slijediti preporuke nacionalnog označivanja za inhibitore protonske pumpe.

*Laboratorijski parametri koagulacije*

Iako ovaj lijek općenito ne zahtijeva antikoagulacijsko praćenje, mjerenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana može biti korisno u otkrivanju previsoke izloženosti dabigatranu u prisustvu dodatnih čimbenika rizika.
Razrijeđeno trombinsko vrijeme (engl. *diluted thrombin time*, dTT), ekarinsko vrijeme zgrušavanja (engl. *ecarin clotting time*, ECT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) mogu dati korisne podatke, ali rezultati se moraju interpretirati s oprezom zbog varijabilnosti između testova (vidjeti dio 5.1).
Test za internacionalni normalizirani omjer (engl. *international normalised ratio,* INR) nepouzdan je za bolesnike na dabigatraneteksilatu i prijavljivani su lažno pozitivni porasti INR-a. Stoga se INR pretraga ne treba provoditi.

Tablica 6 pokazuje pragove testa koagulacije pri najnižim vrijednostima za odrasle bolesnike koje mogu biti povezane s povećanim rizikom od krvarenja. Odgovarajući pragovi za pedijatrijske bolesnike nisu poznati (vidjeti dio 5.1).

**Tablica 6: Pragovi testa koagulacije pri najnižim vrijednostima za odrasle bolesnike koje mogu biti povezane s povećanim rizikom od krvarenja.**

| Test (najniža vrijednost) | Indikacija | |
|---|---|---|
| | Primarna prevencija VTE-a u ortopedskoj kirurgiji | Prevencija MU i SE kod AF, DVT/PE |
| dTT [ng/ml] | > 67 | > 200 |
| ECT [x puta od gornje granice normale] | nema podataka | > 3 |
| aPTV [x puta od gornje granice normale] | > 1,3 | > 2 |
| INR | ne treba se provoditi | ne treba se provoditi |

Primjena fibrinolitika u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Primjena fibrinolitika u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara može se razmotriti u slučaju kada se bolesnik prijavi s dTT-om, ECT-om ili aPTV-om koji ne prelaze gornju granicu normale (GGN) prema referentnom lokalnom rasponu.

Kirurški zahvati i intervencije

Bolesnici na dabigatraneteksilatu koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu ili invazivnim postupcima imaju povećan rizik od krvarenja. Stoga, kirurške intervencije mogu zahtijevati privremeni prekid primjene dabigatraneteksilata.

U slučaju kardioverzije, bolesnici ne moraju prekidati liječenje dabigatraneteksilatom. Nema dostupnih podataka za liječenje dabigatraneteksilatom 110 mg dvaput dnevno u bolesnika podvrgnutih kateterskoj ablaciji radi fibrilacije atrija (vidjeti dio 4.2).

Kada se liječenje, zbog intervencije, privremeno prekida, potreban je oprez i nadzor nad koagulacijom. Klirens dabigatrana u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom može biti usporen (vidjeti dio 5.2). To je važno uzeti u obzir prije svakog postupka. U takvim slučajevima test koagulacije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1) može pomoći u određivanju je li hemostaza još uvijek poremećena.

*Hitni kirurški zahvati ili hitni postupci*

Primjenu dabigatraneteksilata potrebno je privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka, dostupan je specifičan antagonist za dabigatran (idarucizumab) za odrasle bolesnike. Nije ustanovljena djelotvornost i sigurnost idarucizumaba u pedijatrijskih bolesnika. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran.

Poništenje terapije dabigatranom izlaže bolesnike riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti. Liječenje dabigatraneteksilatom može se ponovno započeti 24 sata nakon primjene lijeka Praxbind (idarucizumab) ako je bolesnik klinički stabilan te ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.

*Subakutni kirurški zahvati/intervencije*

Primjenu dabigatraneteksilata potrebno je privremeno prekinuti. Kirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ako postoji mogućnost, odgoditi za najmanje 12 sati nakon posljednje doze. Ako se kirurški zahvat ne može odgoditi, rizik od krvarenja može se povećati. Potrebno je odvagnuti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

*Elektivni kirurški zahvati*

Ako postoji mogućnost, primjenu dabigatraneteksilata potrebno je prekinuti najmanje 24 sata prije invazivnih ili kirurških postupaka. U bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog kirurškog zahvata u kojem može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite prekid primjene dabigatraneteksilata 2 – 4 dana prije kirurškog zahvata.

Tablica 7 sažima pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za odrasle bolesnike.

**Tablica 7: Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za odrasle bolesnike**

| Bubrežna funkcija (CrCl u ml/min) | Procijenjeni poluvijek (sati) | Primjenu dabigatraneteksilata potrebno je prekinuti prije elektivnog kirurškog zahvata | |
|---|---|---|---|
| | | Visoki rizik od krvarenja ili veliki zahvat | Standardni rizik |
| ≥ 80 | ~ 13 | 2 dana prije | 24 sata prije |
| ≥ 50 – < 80 | ~ 15 | 2 – 3 dana prije | 1 – 2 dana prije |
| ≥ 30 – < 50 | ~ 18 | 4 dana prije | 2 – 3 dana prije (> 48 sati) |



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za pedijatrijske bolesnike sažeta su u tablici 8.

**Tablica 8: Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za pedijatrijske bolesnike**

| Bubrežna funkcija (eGFR u ml/min/1,73 $m^2$) | Prekinuti primjenu dabigatrana prije elektivnog kirurškog zahvata |
|---|---|
| > 80 | 24 sata prije |
| 50 – 80 | 2 dana prije |
| < 50 | Ti bolesnici nisu bili ispitani (vidjeti dio 4.3). |

*Spinalna anestezija / epiduralna anestezija / lumbalna punkcija*

Postupci poput spinalne anestezije mogu zahtijevati uspostavljanje potpune hemostatske funkcije.

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može biti povećan u slučajevima traumatske ili ponovljene punkcije te produljenom primjenom epiduralnih katetera. Nakon uklanjanja katetera, potreban je interval od najmanje 2 sata prije primjene prve doze dabigatraneteksilata. Ovi bolesnici zahtijevaju učestalo promatranje neuroloških znakova i simptoma spinalnog ili epiduralnog hematoma.

*Postoperativna faza*

Primjenu dabigatraneteksilata potrebno je nastaviti/započeti nakon invazivnog postupka ili kirurške intervencije čim je prije moguće uz uvjet da to dopušta klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza.

Bolesnike s rizikom od krvarenja ili bolesnike s rizikom od prevelike izloženosti dabigatranu, osobito bolesnike sa smanjenom bubrežnom funkcijom (vidjeti također tablicu 5) potrebno je liječiti s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Bolesnici s visokim rizikom intraoperativne smrtnosti i s intrinzičnim čimbenicima rizika za tromboembolijske događaje

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti dabigatraneteksilata u spomenutih bolesnika su ograničeni te je stoga potreban oprez u njihovu liječenju.

Kirurški zahvat kod prijeloma kuka

Ne postoje podaci o primjeni dabigatraneteksilata u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu zbog prijeloma kuka. Stoga se liječenje ne preporučuje.

Oštećenje jetre

Bolesnici s povišenim vrijednostima jetrenih enzima > 2 vrijednosti GGN-a bili su isključeni iz glavnih ispitivanja. Ne postoji iskustvo za ovu podskupinu bolesnika, stoga se u ovoj skupini primjena dabigatraneteksilata ne preporučuje. Oštećenje ili bolest jetre koji mogu utjecati na preživljenje su kontraindicirani (vidjeti dio 4.3).

Interakcije s P-gp induktorima

Smatra se da istodobna primjena induktora P-gp-a rezultira sniženim koncentracijama dabigatrana u plazmi te ju je potrebno izbjegavati (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući dabigatraneteksilat, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta2-glikoprotein-I antitijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Infarkt miokarda (IM)

U ispitivanju faze III pod nazivom RE-LY (prevencija MU i SE kod AF, vidjeti dio 5.1), ukupna godišnja stopa IM-a bila je 0,82, 0,81 i 0,64 % / godina za dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno, dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno i varfarin, povećanje relativnog rizika uz dabigatran od 29 % i 27 % u usporedbi s varfarinom. Bez obzira na terapiju, najviši apsolutni rizik od IM-a primijećen je u sljedećim podskupinama, sa sličnim relativnim rizikom: bolesnici s prethodnim IM-om, bolesnici ≥ 65 godina s ili dijabetesom ili koronarnom arterijskom bolešću, bolesnici s ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula < 40 % i bolesnici s umjerenom disfunkcijom bubrega.
Nadalje, viši rizik od IM-a primijećen je u bolesnika koji su istodobno uzimali ASK-u i klopidogrel ili sam klopidogrel.

U trima aktivno kontroliranim ispitivanjima DVT/PE faze III prijavljena je viša stopa IM-a za bolesnike koji su primali dabigatraneteksilat nego za osobe koje su primale varfarin: 0,4 % naspram 0,2 % u kratkotrajnim ispitivanjima RE-COVER i RE-COVER II; te 0,8 % naspram 0,1 % u dugotrajnom ispitivanju RE-MEDY. U ovom ispitivanju povećanje je bilo statistički značajno (p = 0,022).

U ispitivanju RE-SONATE, koje je uspoređivalo dabigatraneteksilat s placebom, stopa IM-a je iznosila 0,1 % za bolesnike koji su primali dabigatraneteksilat i 0,2 % za bolesnike koji su primali placebo.

Bolesnici s rakom u aktivnoj fazi bolesti (DVT/PE, pedijatrijski VTE)

Djelotvornost i sigurnost nisu utvrđene za DVT/PE bolesnike s rakom u aktivnoj fazi bolesti. Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti za pedijatrijske bolesnike s rakom u aktivnoj fazi bolesti.

Pedijatrijska populacija

Za neke vrlo specifične pedijatrijske bolesnike, npr. bolesnike s bolešću tankog crijeva gdje je možda promijenjena apsorpcija, potrebno je razmotriti primjenu antikoagulansa koji se primjenjuje parenteralnim putem.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije na razini transportnih mehanizama

Dabigatraneteksilat je supstrat efluksnog prijenosnika P-gp-a. Smatra se da istodobna primjena P-gp inhibitora (vidjeti tablicu 9) rezultira povećanim koncentracijama dabigatrana u plazmi.

Ako nije drugačije naznačeno, potreban je poman klinički nadzor (praćenje znakova krvarenja ili anemije) kada se dabigatran primjenjuje istodobno sa snažnim P-gp inhibitorima. Kod kombinacije s nekim P-gp inhibitorima mogu biti potrebna sniženja doze (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

**Tablica 9: Interakcije na razini transportnih mehanizama**

| | |
|---|---|
| *<u>P-gp inhibitori</u>* | |
| *Istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)* | |
| Ketokonazol | Ketokonazol je povećao ukupni $AUC_{0-\infty}$ i $C_{max}$ dabigatrana 2,38 puta odnosno 2,35 puta, nakon jednokratne peroralne doze od 400 mg, te 2,53 puta odnosno 2,49 puta nakon ponovljenih peroralnih doza 400 mg ketokonazola jedanput dnevno. |
| Dronedaron | Kada su dabigatraneteksilat i dronedaron primjenjivani u isto vrijeme, ukupne $AUC_{0-\infty}$ i $C_{max}$ vrijednosti za dabigatran povećale su se za oko 2,4 puta, odnosno 2,3 puta nakon ponovljenih doza 400 mg dronedarona dvaput dnevno, te oko 2,1 puta, odnosno 1,9 puta nakon jednokratne doze od 400 mg. |
| Itrakonazol, ciklosporin | Na temelju *in vitro* rezultata može se očekivati sličan učinak kao i s ketokonazolom. |
| Glekaprevir/pibrentasvir | Za istodobnu primjenu dabigatraneteksilata s fiksnom kombinacijom P-gp inhibitora glekaprevir/pibrentasvir pokazano je da povećava izloženost dabigatranu i može povećati rizik od krvarenja. |
| *Istodobna primjena se ne preporučuje* | |
| Takrolimus | Otkriveno je da takrolimus *in vitro* ima sličan stupanj inhibicijskog učinka na P-gp kao što je primijećen uz itrakonazol i ciklosporin. Dabigatraneteksilat nije klinički ispitivan u kombinaciji s takrolimusom. Međutim, ograničeni klinički podaci o drugom P-gp supstratu (everolimus) ukazuju da je inhibicija P-gp-a uz takrolimus slabija nego što je primijećena uz snažne P-gp inhibitore. |
| *Potreban oprez u slučaju istodobne primjene (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)* | |
| Verapamil | Kada je dabigatraneteksilat (150 mg) primijenjen istodobno s oralnim verapamilom, $C_{max}$ i AUC dabigatrana su se povećali, ali opseg te promjene varirao je ovisno o vremenu primjene i formulaciji verapamila (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).<br><br>Najizraženije povećanje izloženosti dabigatranu primijećeno je uz prvu dozu formulacije verapamila s trenutnim oslobađanjem primijenjenom jedan sat prije unosa dabigatraneteksilata (povećanje $C_{max}$ za oko 2,8 puta i AUC-a za oko 2,5 puta). Učinak se progresivno smanjio s primjenom formulacije s produljenim oslobađanjem (povećani $C_{max}$ za oko 1,9 puta i AUC za oko 1,7 puta) ili primjenom višestrukih doza verapamila (povećani $C_{max}$ za oko 1,6 puta i AUC za oko 1,5 puta).<br><br>Nije bilo uočene značajne interakcije kada se verapamil davao 2 sata nakon dabigatraneteksilata (povećanje $C_{max}$ za oko 1,1 puta i AUC za oko 1,2 puta). Ovo se objašnjava potpunom apsorpcijom dabigatrana nakon 2 sata. |



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

| | |
|---|---|
| Amiodaron | Kada je dabigatraneteksilat primjenjivan istodobno s jednokratnom oralnom dozom od 600 mg amiodarona, opseg i brzina apsorpcije amiodarona i njegovog aktivnog metabolita DEA u osnovi su bili nepromijenjeni. AUC i $C_{max}$ dabigatrana povećali su se za oko 1,6 puta odnosno 1,5 puta. S obzirom na dugačak poluvijek amiodarona potencijal za interakciju može postojati tjednima nakon prekida primjene amiodarona (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). |
| Kinidin | Kinidin je davan u obliku 200 mg doze svaki drugi sat do ukupne doze od 1000 mg. Dabigatraneteksilat je davan dvaput dnevno tijekom 3 uzastopna dana, a 3. dan ili s ili bez kinidina. $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana povećali su se u prosjeku za 1,53 puta i 1,56 puta, uz istodobnu primjenu kinidina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). |
| Klaritromicin | Kada se klaritromicin (500 mg dvaput dnevno) primjenjivao zajedno s dabigatraneteksilatom u zdravih dobrovoljaca, uočeno je povećanje AUC-a za oko 1,19 puta, a $C_{max}$ za oko 1,15 puta. |
| Tikagrelor | Kada je jednokratna doza dabigatraneteksilata od 75 mg istodobno primijenjena s udarnom dozom od 180 mg tikagrelora, AUC i $C_{max}$ dabigatrana povećali su se za 1,73 puta odnosno 1,95 puta. Nakon višekratnih doza tikagrelora od 90 mg dvaput dnevno izloženost dabigatranu povećala se 1,56 puta za $C_{max}$ i 1,46 puta za AUC.<br><br>Istodobna primjena udarne doze od 180 mg tikagrelora i 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju dinamičke ravnoteže) povećala je $AUC_{\tau,ss}$ dabigatrana za 1,49 puta, a njegov $C_{max,ss}$ za 1,65 puta u usporedbi s monoterapijom dabigatraneteksilata. Kada je udarna doza od 180 mg tikagrelora primjenjivana 2 sata nakon 110 mg dabigatraneteksilata (u stanju dinamičke ravnoteže), povećanje $AUC_{\tau,ss}$ dabigatrana bilo je smanjeno na 1,27 puta, a njegov $C_{max,ss}$ na 1,23 puta u usporedbi s monoterapijom dabigatraneteksilata. Ovakav raspored doziranja tikagrelora s udarnom dozom preporučuje se za početak primjene.<br><br>Istodobna primjena 90 mg tikagrelora dvaput dnevno (doza održavanja) sa 110 mg dabigatraneteksilata povećala je prilagođeni $AUC_{\tau,ss}$ dabigatrana za 1,26 puta te njegov $C_{max,ss}$ za 1,29 puta u usporedbi s monoterapijom dabigatraneteksilata. |
| Posakonazol | Posakonazol također u određenoj mjeri inhibira P-gp, ali nije klinički ispitivan. Potreban je oprez kada se dabigatraneteksilat primjenjuje istodobno s posakonazolom. |
| <u>*P-gp induktori*</u> | |
| *Istodobnu primjenu je potrebno izbjegavati* | |
| npr. rifampicin, gospina trava (*Hypericum perforatum*), karbamazepin ili fenitoin | Smatra se da istodobna primjena rezultira smanjenjem koncentracije dabigatrana.<br><br>Prethodno doziranje induktora rifampicina u dozi od 600 mg jedanput dnevno u trajanju od 7 dana smanjilo je ukupnu vršnu i ukupnu izloženost dabigatranu za 65,5 % i 67 %. Inducirajući učinak se smanjio, s posljedičnom izloženosti dabigatranu blizu referentne vrijednosti, do 7. dana nakon prestanka primjene rifampicina. Nije primijećeno dodatno povećanje bioraspoloživosti nakon sljedećih 7 dana. |



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

| | |
|---|---|
| *Inhibitori proteaze kao što je ritonavir* | |
| *Istodobna primjena se ne preporučuje* | |
| npr. ritonavir i njegove kombinacije s drugim inhibitorima proteaze | Oni utječu na P-gp (ili kao inhibitor ili kao induktor). Oni nisu ispitivani te se stoga ne preporučuju u istodobnom liječenju s dabigatraneteksilatom. |
| *P-gp supstrat* | |
| Digoksin | U ispitivanju u 24 zdrava dobrovoljca, u kojem je dabigatraneteksilat primjenjivan istodobno s digoksinom, nisu primijećene promjene digoksina, kao niti klinički značajne promjene u izloženosti dabigatranu. |

Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita

Ne postoji ili postoji samo ograničeno iskustvo sa sljedećim lijekovima koji mogu povećati rizik od krvarenja kada se primjenjuju istodobno s dabigatraneteksilatom: antikoagulansi poput nefrakcioniranog heparina (UFH), niskomolekularni heparini (engl. *low molecular weight heparin*, LMWH) i derivati heparina (fondaparinuks, desirudin), trombolitici, te antagonisti vitamina K, rivaroksaban ili drugi oralni antikoagulansi (vidjeti dio 4.3) i inhibitori agregacije trombocita kao što su antagonisti GPIIb/IIIa receptora, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (vidjeti dio 4.4).

Iz podataka prikupljenih u ispitivanju RE-LY faze III (vidjeti dio 5.1), primijećeno je da istodobna primjena drugih oralnih ili parenteralnih antikoagulansa povećava stopu velikih krvarenja i uz dabigatraneteksilat i uz varfarin za oko 2,5 puta, uglavnom u vezi sa situacijama kada se prelazi s liječenja jednim antikoagulansom na drugi (vidjeti dio 4.3). Nadalje, istodobna primjena antitrombocitnih lijekova, ASK-e ili klopidogrela približno je udvostručila stopu velikih krvarenja i uz dabigatraneteksilat i varfarin (vidjeti dio 4.4).

UFH se može primjenjivati u dozama potrebnim za održavanje prohodnosti središnjeg venskog ili arterijskog katetera ili tijekom kateterske ablacije radi fibrilacije atrija (vidjeti dio 4.3).

**Tablica 10: Interakcije s antikoagulansima i inhibitorima agregacije trombocita**

| | |
|---|---|
| NSAIL-i | Pokazalo se da NSAIL-i koji se daju radi kratkotrajne analgezije nisu povezani s povećanim rizikom od krvarenja kada se daju istodobno uz dabigatraneteksilat. Kronična primjena NSAIL-a u ispitivanju RE-LY povećala je rizik od krvarenja za oko 50 % i za dabigatran i varfarin. |
| Klopidogrel | U mladih zdravih muških dobrovoljaca istodobna primjena dabigatraneteksilata i klopidogrela nije rezultirala dodatnim produljenjem vremena kapilarnog krvarenja u usporedbi s monoterapijom klopidogrelom. Nadalje, $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana te koagulacijski testovi kao mjera učinka dabigatrana ili testovi inhibicije agregacije trombocita kao mjere učinka klopidogrela ostali su u osnovi nepromijenjeni kada se usporedilo kombinirano liječenje u odnosu na odgovarajuće monoterapije. S udarnom dozom od 300 mg ili 600 mg klopidogrela, $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatrana bili su povišeni za oko 30 – 40 % (vidjeti dio 4.4). |
| ASK | Istodobna primjena ASK-e i 150 mg dabigatraneteksilata dvaput dnevno može povećati rizik od krvarenja s 12 % na 18 %, uz 81 mg ASK-e, odnosno na 24 %, uz 325 mg ASK-e (vidjeti dio 4.4). |



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

| | |
|---|---|
| LMWH | Istodobna primjena LMWH-a, poput enoksaparina i dabigatraneteksilata nije specifično ispitivana. Nakon prijelaza s 3-dnevnog liječenja enoksaparinom 40 mg/dan s.c., 24 sata nakon posljednje doze enoksaparina, izloženost dabigatranu bila je malo niža nego nakon primjene samog dabigatraneteksilata (jednokratna doza od 220 mg). Veća anti-FXa/FIIa-aktivnost primijećena je uz primjenu dabigatraneteksilata nakon prethodnog liječenja enoksaparinom nego uz sam dabigatraneteksilat. Smatra se da je to posljedica prenesenog učinka (*carry-over effect*) liječenja enoksaparinom te se ne smatra klinički relevantnim. Ostali antikoagulacijski testovi povezani s dabigatranom nisu bili značajno promijenjeni prethodnim liječenjem enoksaparinom. |

Druge interakcije

**Tablica 11: Druge interakcije**

| | |
|---|---|
| *Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI-i) ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI-i)* | |
| SSRI-i, SNRI-i | SSRI-i i SNRI-i su povećali rizik od krvarenja u svim liječenim skupinama u ispitivanju RE-LY. |
| *Tvari koje utječu na želučani pH* | |
| Pantoprazol | Kada je dabigatraneteksilat primjenjivan istodobno s pantoprazolom, opaženo je smanjenje AUC-a dabigatrana za oko 30 %. Pantoprazol i drugi inhibitori protonske pumpe (PPI) bili su istodobno primjenjivani s dabigatraneteksilatom u kliničkim ispitivanjima, a istodobno liječenje PPI-om nije smanjilo djelotvornost dabigatraneteksilata. |
| Ranitidin | Primjena ranitidina zajedno s dabigatraneteksilatom nije imala klinički relevantan učinak na opseg apsorpcije dabigatrana. |

Interakcije povezane s dabigatraneteksilatom i metaboličkim profilom dabigatrana

Dabigatraneteksilat i dabigatran se ne metaboliziraju putem citokroma P450 te *in vitro* nemaju učinke na citokrom P450 enzime u ljudi. Stoga se ne očekuju interakcije dabigatrana i lijekova koji se metaboliziraju tim enzimskim sustavom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija bila su provedena samo u odraslih.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Fluxitra.

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka Fluxitra u trudnica su ograničeni.
Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik u ljudi nije poznat.
Fluxitra se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije izrazito neophodno.



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Dojenje

Ne postoje klinički podaci o učinku dabigatrana na dojenčad tijekom dojenja. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Fluxitra.

Plodnost

Nisu dostupni podaci za ljude.

U ispitivanjima na životinjama primijećen je učinak na žensku plodnost u obliku smanjenja implantacija te povećanja predimplantacijskog gubitka pri 70 mg/kg (što predstavlja 5 puta veću izloženost u plazmi u odnosu na terapijske doze u bolesnika). Nisu primijećeni drugi učinci na žensku plodnost. Nije bilo utjecaja na mušku plodnost. Pri dozama koje su bile toksične za ženku (5 do 10 puta veća izloženost u plazmi u odnosu na bolesnice) primijećeni su smanjenje fetalne tjelesne težine i embriofetalne vijabilnosti, zajedno s povećanjem opaženih fetalnih varijacija u štakora i kunića. U pre- i postnatalnom ispitivanju, primijećeno je povećanje fetalne smrtnosti pri dozama koje su bile toksične za ženke (doza koja odgovara 4 puta većoj izloženosti u plazmi u odnosu na opažene u bolesnika).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dabigatraneteksilat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Dabigatraneteksilat je bio procijenjen u ukupnim kliničkim ispitivanjima s približno 64 000 bolesnika, od toga je približno 35 000 bolesnika bilo liječeno dabigatraneteksilatom.

Ukupno, oko 9 % bolesnika liječenih zbog elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (kratkotrajno liječenje do 42 dana), 22 % bolesnika s fibrilacijom atrija liječenih radi prevencije moždanog udara i sistemske embolije (dugotrajno liječenje do 3 godine), 14 % bolesnika liječenih zbog DVT/PE-a i 15 % bolesnika liječenih radi prevencije DVT/PE-a imalo je nuspojave.

Najčešće prijavljeni događaji su krvarenja koja su se pojavila u oko 14 % bolesnika liječenih kratkotrajno zbog elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, 16,6 % u bolesnika s fibrilacijom atrija dugotrajno liječenih radi prevencije moždanog udara i sistemske embolije, kao i 14,4 % odraslih bolesnika liječenih zbog DVT/PE-a. Nadalje, krvarenje se pojavilo kod 19,4 % bolesnika u RE-MEDY ispitivanju prevencije DVT/PE-a (odrasli bolesnici), i kod 10,5 % bolesnika u RE-SONATE ispitivanju prevencije DVT/PE-a (odrasli bolesnici).

S obzirom da skupine bolesnika, liječene u tri indikacije, nisu usporedive, a događaji krvarenja su raspoređeni u više skupina organskih sustava (engl. *System Organ Classes*, SOC), pregledni opis velikih i svih krvarenja je prikazan prema indikaciji, te je naveden u tablicama 13 – 17 u nastavku teksta.

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

Tablični prikaz nuspojava
Tablica 12 prikazuje nuspojave identificirane iz podataka iz ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet za indikacije primarne prevencije VTE-a nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, prevencije tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s fibrilacijom atrija te ispitivanja u liječenju DVT/PE-a i u prevenciji DVT/PE-a. Poredane



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, uz sljedeću konvenciju: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 12: Nuspojave**

| | Učestalost | | |
|---|---|---|---|
| Klasifikacija organskog sustava / preporučeni pojam | Primarna prevencija VTE-e nakon zahvata ugradnje kuka ili koljena | Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s fibrilacijom atrija | Liječenje DVT/PE-a i prevencija DVT/PE-a |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | | | |
| Anemija | manje često | često | manje često |
| Sniženi hemoglobin | često | manje često | nepoznato |
| Trombocitopenija | rijetko | manje često | rijetko |
| Sniženi hematokrit | manje često | rijetko | nepoznato |
| Neutropenija | nepoznato | nepoznato | nepoznato |
| Agranulocitoza | nepoznato | nepoznato | nepoznato |
| Poremećaji imunološkog sustava | | | |
| Preosjetljivost na lijek | manje često | manje često | manje često |
| Osip | rijetko | manje često | manje često |
| Pruritus | rijetko | manje često | manje često |
| Anafilaktička reakcija | rijetko | rijetko | rijetko |
| Angioedem | rijetko | rijetko | rijetko |
| Urtikarija | rijetko | rijetko | rijetko |
| Bronhospazam | nepoznato | nepoznato | nepoznato |
| Poremećaji živčanog sustava | | | |
| Intrakranijalno krvarenje | rijetko | manje često | rijetko |
| Krvožilni poremećaji | | | |
| Hematom | manje često | manje često | manje često |
| Krvarenje | rijetko | manje često | manje često |
| Krvarenje iz rane | manje često | - | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | | | |
| Epistaksa | manje često | često | često |
| Hemoptiza | rijetko | manje često | manje često |
| Poremećaji probavnog sustava | | | |
| Gastrointestinalno krvarenje | manje često | često | često |
| Bol u abdomenu | rijetko | često | manje često |
| Proljev | manje često | često | manje često |
| Dispepsija | rijetko | često | često |
| Mučnina | manje često | često | manje često |
| Rektalno krvarenje | manje često | manje često | često |
| Hemoroidalno krvarenje | manje često | manje često | manje često |
| Gastrointestinalni ulkus, uključujući ezofagealni ulkus | rijetko | manje često | manje često |
| Gastroezofagitis | rijetko | manje često | manje često |
| Gastroezofagealna refluksna bolest | rijetko | manje često | manje često |
| Povraćanje | manje često | manje često | manje često |
| Disfagija | rijetko | manje često | rijetko |



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

| | | | |
|---|---|---|---|
| Poremećaji jetre i žuči | | | |
| Poremećena jetrena funkcija / poremećeni rezultati testa jetrene funkcije | često | manje često | manje često |
| Povišena alanin-aminotransferaza | manje često | manje često | manje često |
| Povišena aspartat-aminotransferaza | manje često | manje često | manje često |
| Povišeni jetreni enzimi | manje često | rijetko | manje često |
| Hiperbilirubinemija | manje često | rijetko | nepoznato |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | | |
| Krvarenje kože | manje često | često | često |
| Alopecija | nepoznato | nepoznato | nepoznato |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | | |
| Hemartroza | manje često | rijetko | manje često |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | | |
| Genitourološko krvarenje, uključujući hematuriju | manje često | često | često |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | | |
| Krvarenje na mjestu primjene injekcije | rijetko | rijetko | rijetko |
| Krvarenje na mjestu uvođenja katetera | rijetko | rijetko | rijetko |
| Krvavi iscjedak | rijetko | - | |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | | | |
| Krvarenje iz traume | manje često | rijetko | manje često |
| Krvarenje na mjestu incizije | rijetko | rijetko | rijetko |
| Postproceduralni hematom | manje često | - | - |
| Postproceduralno krvarenje | manje često | - | |
| Postoperativna anemija | rijetko | - | - |
| Postproceduralni iscjedak | manje često | - | - |
| Sekrecija iz rane | manje često | - | - |
| Kirurški i medicinski postupci | | | |
| Drenaža rane | rijetko | - | - |
| Postproceduralna drenaža | rijetko | - | - |

Opis odabranih nuspojava

*Pojave krvarenja*

Zbog farmakološkog načina djelovanja, primjena dabigatraneteksilata može biti povezana s povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa. Znakovi, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) razlikovat će se ovisno o mjestu i stupnju ili opsežnosti krvarenja i/ili anemije. U kliničkim ispitivanjima češće su bila opažena krvarenja iz sluznica (npr. gastrointestinalno, urogenitalno) tijekom dugotrajnog liječenja dabigatraneteksilatom u usporedbi s liječenjem antagonistima vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA). Stoga, uz odgovarajuće kliničko praćenje, korisno je i laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita za otkrivanje okultnog krvarenja. Rizik od krvarenja može biti povećan u određenih skupina bolesnika, npr. bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega i/ili na istodobnom liječenju koje utječe na hemostazu ili na liječenju snažnim P-gp inhibitorima (vidjeti dio 4.4 Rizik od krvarenja). Hemoragijske komplikacije mogu se manifestirati kao slabost, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjeno oticanje, dispneja i neobjašnjeni šok.

Uz dabigatraneteksilat zabilježene su poznate komplikacije krvarenja poput sindroma odjeljka i



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

akutnog zatajenja bubrega zbog hipoperfuzije te nefropatije povezane s primjenom antikoagulansa u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima rizika. Stoga je prilikom procjene stanja svakog bolesnika liječenog antikoagulantnom terapijom potrebno uzeti u obzir mogućnost krvarenja. U slučaju krvarenja koje se ne može kontrolirati, za odrasle bolesnike dostupan je poseban antagonist, koji poništava učinak dabigatrana, idarucizumab (vidjeti dio 4.9).

*Primarna prevencija VTE-a u ortopedskoj kirurgiji*

Tablica 13 pokazuje broj (%) bolesnika koji su imali krvarenje tijekom razdoblja liječenja u prevenciji VTE-a u dva ključna klinička ispitivanja, prema dozi.

**Tablica 13: Broj (%) bolesnika koji su imali krvarenje**

| | Dabigatraneteksilat 150 mg jedanput dnevno N (%) | Dabigatraneteksilat 220 mg jedanput dnevno N (%) | Enoksaparin N (%) |
|---|---|---|---|
| Liječeni | 1866 (100,0) | 1825 (100,0) | 1848 (100,0) |
| Veliko krvarenje | 24 (1,3) | 33 (1,8) | 27 (1,5) |
| Sva krvarenja | 258 (13,8) | 251 (13,8) | 247 (13,4) |

*Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora*

Tablica 14 pokazuje događaje krvarenja kategorizirane na velika ili sva krvarenja u ključnom ispitivanju prevencije tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s fibrilacijom atrija.

**Tablica 14: Događaji krvarenja u ispitivanju prevencije tromboembolijskog moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s fibrilacijom atrija**

| | Dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno | Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno | Varfarin |
|---|---|---|---|
| Randomizirani ispitanici | 6015 | 6076 | 6022 |
| Veliko krvarenje | 347 (2,92 %) | 409 (3,40 %) | 426 (3,61 %) |
| intrakranijalno krvarenje | 27 (0,23 %) | 39 (0,32 %) | 91 (0,77 %) |
| GI krvarenje | 134 (1,13 %) | 192 (1,60 %) | 128 (1,09 %) |
| krvarenje sa smrtnim ishodom | 26 (0,22 %) | 30 (0,25 %) | 42 (0,36 %) |
| Manje krvarenje | 1566 (13,16 %) | 1787 (14,85 %) | 1931 (16,37 %) |
| Sva krvarenja | 1759 (14,78 %) | 1997 (16,60 %) | 2169 (18,39 %) |

Bolesnici randomizirani na liječenje dabigatraneteksilatom 110 mg dvaput dnevno ili 150 mg dvaput dnevno imali su značajno niži rizik od po život opasnih krvarenja i intrakranijalnog krvarenja u usporedbi s varfarinom [$p < 0,05$]. Obje doze dabigatraneteksilata imale su statistički značajno nižu ukupno stopu krvarenja. Bolesnici randomizirani na liječenje dabigatraneteksilatom 110 mg dvaput dnevno imali su značajno niži rizik od velikih krvarenja u usporedbi s varfarinom (omjer hazarda 0,81 [$p = 0,0027$]). Bolesnici randomizirani na liječenje dabigatraneteksilatom 150 mg dvaput dnevno imali su značajno veći rizik od velikih gastrointestinalnih krvarenja u usporedbi s varfarinom (omjer hazarda 1,48 [$p = 0,0005$]). Ovaj učinak primijećen je prvenstveno u bolesnika ≥ 75 godina. Klinička korist dabigatrana u pogledu prevencije moždanog udara i sistemske embolije te smanjeni rizik od ICH u usporedbi s varfarinom, uočeni su u svim podskupinama, primjerice, u onih s oštećenjem bubrega,



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

starije dobi, istodobno liječenih lijekovima poput antitrombocitnih lijekova ili P-gp inhibitora. Dok neke podskupine bolesnika imaju povećani rizik od krvarenja kada se liječe antikoagulansima, rizik od prekomjernog krvarenja za dabigatran odnosi se na GI krvarenje koje se obično vidi unutar 3 – 6 mjeseci od početka liječenja dabigatraneteksilatom.

*Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba (liječenje DVT-a/PE-a)*

Tablica 15 pokazuje događaje krvarenja u združenim ključnim ispitivanjima, RE-COVER i RE-COVER II, koja su ispitala liječenje DVT-a i PE-a. U združenim ispitivanjima primarne mjere ishoda za procjenu sigurnosti: veliko krvarenje, veliko ili klinički značajno krvarenje, te svako krvarenje bili su značajno manji nego uz varfarin na nominalnoj alfa-razini od 5 %.

**Tablica 15: Događaji krvarenja u ispitivanjima RE-COVER i RE-COVER II, koja su ispitala liječenje DVT-a i PE-a**

| | Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno | Varfarin | Omjer hazarda naspram varfarina (interval pouzdanosti 95 %) |
|---|---|---|---|
| Bolesnici uključeni u analizu sigurnosti | 2456 | 2462 | |
| Događaji velikog krvarenja | 24 (1,0 %) | 40 (1,6 %) | 0,60 (0,36; 0,99) |
| intrakranijalno krvarenje | 2 (0,1 %) | 4 (0,2 %) | 0,50 (0,09; 2,74) |
| veliko GI krvarenje | 10 (0,4 %) | 12 (0,5 %) | 0,83 (0,36; 1,93) |
| po život opasno krvarenje | 4 (0,2 %) | 6 (0,2 %) | 0,66 (0,19; 2,36) |
| Događaji velikog krvarenja /klinički značajnih krvarenja | 109 (4,4 %) | 189 (7,7 %) | 0,56 (0,45; 0,71) |
| Sva krvarenja | 354 (14,4 %) | 503 (20,4 %) | 0,67 (0,59; 0,77) |
| sva GI krvarenja | 70 (2,9 %) | 55 (2,2 %) | 1,27 (0,90; 1,82) |

Događaji krvarenja za oba liječenja računaju se od prvog unosa dabigatraneteksilata ili varfarina nakon prekida parenteralne terapije (razdoblje isključivo peroralnog liječenja). To uključuje sve događaje krvarenja koji su se pojavili tijekom terapije dabigatraneteksilatom. Uključeni su svi događaji krvarenja koji su se javili tijekom liječenja varfarinom osim onih koji su se javili tijekom razdoblja preklapanja između terapije varfarinom i parenteralne terapije.

Tablica 16 pokazuje događaje krvarenja u ključnom ispitivanju RE-MEDY koje ispituje prevenciju DVT-a i PE-a. Pojedini događaji krvarenja (MBE-i/CRBE-i (engl. *major bleeding events/clinically relevant bleeding events*); svako krvarenje) bili su značajno manji na nominalnoj alfa-razini od 5 % u bolesnika koji su primali dabigatraneteksilat u usporedbi s bolesnicima koji su primali varfarin.

**Tablica 16: Događaji krvarenja u ispitivanju RE-MEDY koje je ispitalo prevenciju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE)**

| | Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno | Varfarin | Omjer hazarda naspram varfarina (interval pouzdanosti 95 %) |
|---|---|---|---|
| Liječeni bolesnici | 1430 | 1426 | |
| Događaji velikog krvarenja | 13 (0,9 %) | 25 (1,8 %) | 0,54 (0,25; 1,16) |



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

| | | | |
|---|---|---|---|
| intrakranijalno krvarenje | 2 (0,1 %) | 4 (0,3 %) | ne može se izračunati* |
| veliko GI krvarenje | 4 (0,3 %) | 8 (0,5 %) | ne može se izračunati* |
| po život opasno krvarenje | 1 (0,1 %) | 3 (0,2 %)) | ne može se izračunati* |
| Događaj velikog krvarenja / klinički značajna krvarenja | 80 (5,6 %) | 145 (10,2 %) | 0,55 (0,41; 0,72) |
| Sva krvarenja | 278 (19,4 %) | 373 (26,2 %) | 0,71 (0,61; 0,83) |
| sva GI krvarenja | 45 (3,1 %) | 32 (2,2 %) | 1,39 (0,87; 2,20) |

* Omjer hazarda ne može se procijeniti jer nema događaja niti u jednoj kohorti/jednom liječenju

Tablica 17 pokazuje događaje krvarenja u ključnom ispitivanju RE-SONATE koje je ispitalo prevenciju DVT-a i PE-a. Stopa kombinacije MBE/CRBE-a i stopa svakog krvarenja bila je značajno niža na nominalnoj alfa-razini od 5 % u bolesnika na placebu u usporedbi s bolesnicima na dabigatraneteksilatu.

**Tablica 17: Događaji krvarenja u ispitivanju RE-SONATE koje je ispitalo prevenciju DVT-a i PE-a**

| | Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno | Placebo | Omjer hazarda naspram placeba (interval pouzdanosti 95 %) |
|---|---|---|---|
| Liječeni bolesnici | 684 | 659 | |
| Događaji velikog krvarenja | 2 (0,3 %) | 0 | ne može se izračunati* |
| intrakranijalno krvarenje | 0 | 0 | ne može se izračunati* |
| veliko GI krvarenje | 2 (0,3 %) | 0 | ne može se izračunati* |
| po život opasno krvarenje | 0 | 0 | ne može se izračunati* |
| Događaj velikog krvarenja / klinički značajna krvarenja | 36 (5,3 %) | 13 (2,0 %) | 2,69 (1,43; 5,07) |
| Sva krvarenja | 72 (10,5 %) | 40 (6,1 %) | 1,77 (1,20; 2,61) |
| sva GI krvarenja | 5 (0,7 %) | 2 (0,3 %) | 2,38 (0,46; 12,27) |

* Omjer hazarda ne može se procijeniti jer nema događaja niti u jednoj terapijskoj skupini

*Agranulocitoza i neutropenija*

Agranulocitoza i neutropenija prijavljene su vrlo rijetko tijekom razdoblja nakon odobrenja dabigatraneteksilata. Budući da su nuspojave prijavljene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet iz populacije nepouzdane veličine, nije moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost. Prijavljena stopa bila je procijenjena na 7 događaja na 1 milijun bolesnik-godina za agranulocitozu te 5 događaja na 1 milijun bolesnik-godina za neutropeniju.

Pedijatrijska populacija (DVT/PE)

Sigurnost dabigatraneteksilata u liječenju VTE-a i prevenciji rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika bila je ispitivana u dva ispitivanja faze III (DIVERSITY i 1160.108). Ukupno je 328 pedijatrijskih bolesnika bilo liječeno dabigatraneteksilatom. Bolesnici su primili formulaciju dabigatraneteksilata prikladnu za njihovu dob i u dozama koje su bile prilagođene njihovoj dobi i tjelesnoj težini.



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Općenito se očekuje da je sigurnosni profil u djece isti kao u odraslih.

U ukupno 26 % pedijatrijskih bolesnika liječenih dabigatraneteksilatom za VTE i za prevenciju rekurentnog VTE-a javile su se nuspojave.

*Tablični prikaz nuspojava*

Tablica 18 prikazuje nuspojave identificirane u ispitivanjima liječenja VTE-a i prevencije rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika. Poredane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, uz sljedeću konvenciju: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 18: Nuspojave**

| | Učestalost |
|---|---|
| Klasifikacija organskog sustava / preporučeni pojam | Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | |
| Anemija | često |
| Sniženi hemoglobin | manje često |
| Trombocitopenija | često |
| Sniženi hematokrit | manje često |
| Neutropenija | manje često |
| Agranulocitoza | nepoznato |
| Poremećaji imunološkog sustava | |
| Preosjetljivost na lijek | manje često |
| Osip | često |
| Pruritus | manje često |
| Anafilaktička reakcija | nepoznato |
| Angioedem | nepoznato |
| Urtikarija | često |
| Bronhospazam | nepoznato |
| Poremećaji živčanog sustava | |
| Intrakranijalno krvarenje | manje često |
| Krvožilni poremećaji | |
| Hematom | često |
| Krvarenje | nepoznato |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | |
| Epistaksa | često |
| Hemoptiza | manje često |
| Poremećaji probavnog sustava | |
| Gastrointestinalno krvarenje | manje često |
| Bol u abdomenu | manje često |
| Proljev | često |
| Dispepsija | često |
| Mučnina | često |
| Rektalno krvarenje | manje često |



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

| | |
|---|---|
| Hemoroidalno krvarenje | nepoznato |
| Gastrointestinalni ulkus, uključujući ezofagealni ulkus | nepoznato |
| Gastroezofagitis | manje često |
| Gastroezofagealna refluksna bolest | često |
| Povraćanje | često |
| Disfagija | manje često |
| Poremećaji jetre i žuči | |
| Poremećena jetrena funkcija / poremećeni rezultati testa jetrene funkcije | nepoznato |
| Povišena alanin-aminotransferaza | manje često |
| Povišena aspartat-aminotransferaza | manje često |
| Povišeni jetreni enzimi | često |
| Hiperbilirubinemija | manje često |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | |
| Krvarenje kože | manje često |
| Alopecija | često |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | |
| Hemartroza | nepoznato |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | |
| Genitourološko krvarenje, uključujući hematuriju | manje često |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | |
| Krvarenje na mjestu primjene injekcije | nepoznato |
| Krvarenje na mjestu uvođenja katetera | nepoznato |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | |
| Krvarenje iz traume | manje često |
| Krvarenje na mjestu incizije | nepoznato |

*Pojave krvarenja*

U dva ispitivanja faze III za indikaciju liječenja VTE-a i prevencije rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika, ukupno je 7 bolesnika (2,1 %) imalo događaj velikog krvarenja, 5 bolesnika (1,5 %) imalo je klinički značajan događaj nevelikog krvarenja, a 75 bolesnika (22,9 %) imalo je događaj manjeg krvarenja. Učestalost krvarenja ukupno je bila viša u skupini najstarije dobi (12 do < 18 godina: 28,6 %) nego u skupinama mlađe dobi (rođenje do < 2 godine: 23,3 %; 2 do < 12 godina: 16,2 %). Veliko ili teško krvarenje, bez obzira na mjesto, može dovesti do onesposobljavajućih, opasnih po život ili čak smrtnih ishoda.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

## 4.9 Predoziranje

Doze dabigatraneteksilata iznad preporučenih izlažu bolesnika povećanom riziku od krvarenja.

U slučaju sumnje na predoziranje, testovi koagulacije mogu pomoći u određivanju rizika od krvarenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Kalibrirani kvantitativni dTT test ili ponovljena mjerenja dTT-a omogućuju predviđanje vremena do kojeg će se postići određene koncentracije dabigatrana u plazmi (vidjeti dio



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

5.1). To vrijedi i za situacije u kojima su uvedene neke dodatne mjere liječenja, primjerice dijaliza. Pretjerana antikoagulacija može zahtijevati prekid liječenja dabigatraneteksilatom. S obzirom na to da se dabigatran izlučuje uglavnom putem bubrega, mora se održavati odgovarajuća diureza. S obzirom na to da je vezanje na proteine nisko, dabigatran se može dijalizirati; kliničko iskustvo o učincima dijalize u slučaju predoziranja je ograničeno (vidjeti dio 5.2).

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja

U slučaju hemoragičkih komplikacija, liječenje dabigatraneteksilatom mora se prekinuti, a izvor krvarenja treba ispitati. Ovisno o kliničkoj situaciji, potrebno je provesti suportivno liječenje, kao što su kirurška hemostaza ili nadoknada volumena krvi, prema odluci nadležnog liječnika.

Za odrasle bolesnike u situacijama u kojima je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana dostupan je specifičan antagonist (idarucizumab) koji antagonizira farmakodinamički učinak dabigatrana. Nije ustanovljena djelotvornost i sigurnost idarucizumaba u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

U obzir se mogu uzeti koncentrati koagulacijskih faktora (aktivirani ili neaktivirani) ili rekombinantni faktor VIIa. Postoje određeni eksperimentalni dokazi koji idu u prilog ulozi ovih lijekova u poništavanju antikoagulacijskog učinka dabigatrana, ali podaci o njihovim pozitivnim učincima u kliničkom okruženju te također o mogućem riziku povratka (*rebound*) tromboembolije vrlo su ograničeni. Testovi koagulacije mogu biti nepouzdani nakon primjene predloženih koncentrata koagulacijskih faktora. Potreban je oprez u interpretaciji spomenutih testova. Potrebno je uzeti u obzir primjenu koncentrata trombocita u slučajevima prisutne trombocitopenije ili primjene antitrombocitnih lijekova dugog djelovanja. Svako simptomatsko liječenje pruža se u skladu s liječničkom procjenom.

Zavisno od lokalne dostupnosti, potrebno je posavjetovati se sa specijalistom za koagulaciju u slučaju velikih krvarenja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotik, direktni inhibitori trombina, ATK oznaka: B01AE07.

Mehanizam djelovanja

Dabigatraneteksilat je mala molekula, predlijek, koji ne pokazuje nikakvu farmakološku aktivnost. Nakon peroralne primjene, dabigatraneteksilat se brzo apsorbira i pretvara u dabigatran putem hidrolize katalizirane esterazom u plazmi i u jetri. Dabigatran, glavni aktivni sastojak u plazmi, snažan je, kompetitivan, reverzibilan, direktni inhibitor trombina.
S obzirom na to da trombin (serin proteaza) omogućava konverziju fibrinogena u fibrin tijekom koagulacijske kaskade, njegova inhibicija sprječava razvoj tromba. Dabigatran inhibira slobodni trombin, trombin vezan na fibrin i agregaciju trombocita induciranu trombinom.
Farmakodinamički učinci

*In vivo* i *ex vivo* ispitivanja na životinjama pokazala su antitrombotsku djelotvornost i antikoagulacijsku aktivnost dabigatrana nakon intravenske primjene te dabigatraneteksilata nakon peroralne primjene u raznim modelima tromboze.

Postoji jasna povezanost između koncentracije dabigatrana u plazmi i stupnja antikoagulacijskog učinka koja se temelji na ispitivanjima faze II. Dabigatran produljuje trombinsko vrijeme (TV), ECT i aPTV.



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Kalibrirani kvantitativni razrijeđeni TV (dTT) test daje procjenu koncentracije dabigatrana u plazmi, koja se može usporediti s očekivanim koncentracijama dabigatrana u plazmi. Kada je rezultat koncentracija dabigatrana u plazmi kalibriranog dTT testa jednak ili ispod granice kvantifikacije, potrebno je razmotriti provedbu dodatnog testa koagulacije kao što je TV, ECT ili aPTV.

ECT može osigurati direktno mjerenje aktivnosti direktnih inhibitora trombina.

aPTV test se uvelike koristi i daje približnu indikaciju antikoagulacijskog intenziteta koji se postiže uz dabigatran. Međutim, aPTV test ima ograničenu osjetljivost te nije prikladan za precizno određivanje antikoagulacijskog učinka, posebice pri visokim koncentracijama dabigatrana u plazmi. Iako je potreban oprez u interpretaciji, visoke aPTV vrijednosti ukazuju na antikoagulaciju u bolesnika.

Općenito, može se smatrati da ove mjere antikoagulacijske aktivnosti mogu odražavati vrijednosti dabigatrana te mogu upućivati na ocjenu rizika od krvarenja, tj. kada prelaze 90. percentilu najnižih vrijednosti dabigatrana ili se test koagulacije, kao što je aPTV, mjeren pri najnižim koncentracijama (za aPTV prag vidjeti tablicu 6 u dijelu 4.4), smatra povezanim s povećanim rizikom od krvarenja.

*Primarna prevencija VTE-a u ortopedskoj kirurgiji*

Geometrijska srednja vrijednost vršne koncentracije dabigatrana u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (nakon 3. dana primjene), mjerena oko 2 sata nakon primjene 220 mg dabigatraneteksilata, bila je 70,8 ng/ml, s rasponom od 35,2 do 162 ng/ml (percentilni raspon 25. – 75.). Geometrijska srednja najniža vrijednost koncentracije dabigatrana, mjerena na kraju intervala doziranja (tj. 24 sata nakon doze dabigatrana od 220 mg), bila je u prosjeku 22,0 ng/ml, s rasponom od 13,0 – 35,7 ng/ml (percentilni raspon 25. – 75.).

U ispitivanju provedenom isključivo na bolesnicima s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina, CrCl 30 – 50 ml/min) liječenim dabigatraneteksilatom 150 mg jedanput dnevno, geometrijska srednja najniža vrijednost koncentracije dabigatrana mjerena na kraju intervala doziranja bila je u prosjeku 47,5 ng/ml, s rasponom 29,6 – 72,2 ng/ml (percentilni raspon 25. – 75.).

U bolesnika liječenih radi prevencije VTE-a nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena s 220 mg dabigatraneteksilata jedanput dnevno,

- 90. percentila koncentracija dabigatrana u plazmi bila je 67 ng/ml, mjereno pri kraju intervala doziranja (20 – 28 sati nakon prethodne doze) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9),
- 90. percentila aPTV-a pri kraju intervala doziranja (20 – 28 sati nakon prethodne doze) bila je 51 sekunda, što je 1,3 puta od gornje granice normale.

ECT nije mjeren u bolesnika liječenih radi prevencije VTE-a nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena s 220 mg dabigatraneteksilata jedanput dnevno.

*Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora (prevencija MU i SE kod AF)*

Geometrijska srednja vrijednost vršne koncentracije dabigatrana u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, mjerena oko 2 sata nakon primjene 150 mg dabigatraneteksilata dvaput dnevno, bila je 175 ng/ml, s interkvartilnim rasponom 117 – 275 ng/ml (percentilni raspon 25. – 75.). Geometrijska srednja vrijednost najniže koncentracije dabigatrana, mjerena pri minimalnim vrijednostima ujutro, na kraju intervala doziranja (tj. 12 sati nakon večernje doze 150 mg dabigatrana), bila je, u prosjeku, 91,0 ng/ml, s interkvartilnim rasponom 61,0 – 143 ng/ml (percentilni raspon 25. – 75.).

Za bolesnike s NVAF-om liječene radi prevencije moždanog udara i sistemske embolije sa 150 mg dabigastraneteksilata dvaput dnevno,

- 90. percentila koncentracija dabigatrana u plazmi, mjereno pri kraju intervala doziranja (10 – 16 sati nakon prethodne doze), bila je oko 200 ng/ml,



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

- ECT pri kraju intervala doziranja (10 – 16 sati nakon prethodne doze), povišen za oko 3 puta od gornje granice normale, odnosi se na primijećenu 90. percentilu ECT produljenja od 103 sekunde,
- aPTV omjer veći od 2 puta od gornje granice normale (aPTV produljenje od oko 80 sekundi), pri kraju intervala doziranja (10 – 16 sati nakon prethodne doze) odražava 90. percentilu opservacija.

*Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba (DVT/PE)*

U bolesnika koji se liječe zbog DVT i PE sa 150 mg dabigatraneteksilata dvaput dnevno, geometrijska srednja vrijednost najniže koncentracije dabigatrana, mjerena unutar 10 – 16 sati nakon primjene doze, pri kraju intervala doziranja (tj. 12 sati nakon večernje doze 150 mg dabigatrana), bio je 59,7 ng/ml, s rasponom od 38,6 do 94,5 ng/ml (raspon 25. – 75. percentile). Za liječenje DVT-a i PE-a dabigatraneteksilatom 150 mg dvaput dnevno,

- 90. percentila koncentracije dabigatrana u plazmi mjerene pri kraju intervala doziranja (10 – 16 sati nakon prethodne doze) bila je oko 146 ng/ml,
- ECT pri kraju intervala doziranja (10 – 16 sati nakon prethodne doze) povišen za oko 2,3 puta u usporedbi s početnom vrijednošću odnosi se na opservaciju 90. percentile ECT produljenja od 74 sekundi,
- 90. percentila aPTT pri kraju intervala doziranja (10 – 16 sati nakon prethodne doze) bila je 62 sekunde, što bi bilo 1,8 puta više u usporedbi s početnom vrijednošću.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike koji se liječe radi prevencije rekurentnog DVT-a i PE-a sa 150 mg dabigatraneteksilata dvaput dnevno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

*Etničko porijeklo*

Nisu primijećene klinički relevantne etničke razlike u populaciji bolesnika bijelaca, Afro-Amerikanaca, Hispanaca, Japanaca ili Kineza.

*Klinička ispitivanja profilakse VTE-a nakon velikog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze zgloba*

U 2 velika, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja za potvrđivanje doze provedena u paralelnim skupinama, bolesnici koji su bili podvrgnuti velikom elektivnom ortopedskom zahvatu (jedno za ugradnju endoproteze koljena i jedno za ugradnju endoproteze kuka), primili su dabigatran u dozi od 75 mg ili dabigatraneteksilat u dozi od 110 mg unutar 1 – 4 sata nakon zahvata, nakon čega je slijedila primjena u dozi od 150 mg ili 220 mg jedanput dnevno, uz osiguranu hemostazu ili enoksaparin u dozi od 40 mg na dan prije kirurškog zahvata i nakon toga svakodnevno.
U ispitivanju pod nazivom RE-MODEL (ugradnja endoproteze koljena) liječenje je trajalo 6 – 10 dana, a u ispitivanju pod nazivom RE-NOVATE (ugradnja endoproteze kuka) 28 – 35 dana. Ukupno je bilo liječeno 2076 bolesnika (koljeno) i 3494 (kuk).

Kompozit svih VTE-a (uključujući plućnu emboliju (PE), proksimalnu i distalnu duboku vensku trombozu (DVT), bez obzira na to jesu li bile simptomatske ili asimptomatske, otkrivene rutinskom venografijom) te smrtnost bilo kojeg uzroka činili su primarni ishod u oba ispitivanja. Kompozit teških VTE-a (uključujući PE i proksimalnu DVT, bez obzira na to jesu li bile simptomatske ili asimptomatske, otkrivene rutinskom venografijom) te smrtnost povezana s VTE-om činili su sekundarni ishod koji je smatran klinički značajnijim.
Rezultati oba ispitivanja pokazali su da antitrombotički učinci dabigatrana u dozi od 220 mg i dabigatraneteksilata u dozi od 150 mg statistički nisu inferiorni učinku enoksaparina na ukupni VTE i smrtnost svih uzroka.
Točkovna procjena incidencije teškog VTE-a i smrtnosti povezane s VTE-om uz dozu od 150 mg bila je neznatno lošija nego uz enoksaparin (tablica 19). Bolji rezultati primijećeni su uz dozu od 220 mg



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

pri kojoj je točkovna procjena teškog VTE-a bila neznatno bolja nego uz enoksaparin (tablica 19).

Klinička ispitivanja provedena su na populaciji bolesnika srednje dobi > 65 godina.

Nije bilo razlike u podacima o djelotvornosti i sigurnosti između muškaraca i žena u kliničkim ispitivanjima faze 3.

U ispitivanoj populaciji bolesnika RE-MODEL i RE-NOVATE ispitivanja (5539 liječenih bolesnika), 51 % imalo je popratnu hipertenziju, 9 % popratni dijabetes, 9 % popratnu koronarnu arterijsku bolest i 20 % imalo je u povijesti bolesti vensku insuficijenciju. Niti jedna od ovih bolesti nije pokazala utjecaj na učinke dabigatrana u prevenciji VTE-a ili stope krvarenja.

Podaci za teške VTE i smrtnost povezanu s VTE-om bili su sukladni podacima za primarni ishod djelotvornosti te su prikazani u tablici 19.

Podaci za ukupne VTE i sve uzroke smrtnosti (primarni ishod) prikazani su u tablici 20. Podaci o pojavnosti velikih krvarenja prikazani su u tablici 21 u nastavku.

**Tablica 19: Analiza teških VTE-a i smrtnosti povezane s VTE-om tijekom razdoblja liječenja u ispitivanjima RE-MODEL i RE-NOVATE kod ortopedskih kirurških zahvata.**

| Ispitivanje | Dabigatraneteksilat 220 mg jedanput dnevno | Dabigatraneteksilat 150 mg jedanput dnevno | Enoksaparin 40 mg |
|---|---|---|---|
| RE-NOVATE (kuk) | | | |
| Br. | 909 | 888 | 917 |
| Incidencije (%) | 28 (3,1) | 38 (4,3) | 36 (3,9) |
| Omjer hazarda u odnosu na enoksaparin | 0,78 | 1,09 | |
| 95 % CI | 0,48; 1,27 | 0,70; 1,70 | |
| RE-MODEL (koljeno) | | | |
| Br. | 506 | 527 | 511 |
| Incidencije (%) | 13 (2,6) | 20 (3,8) | 18 (3,5) |
| Omjer hazarda u odnosu na enoksaparin | 0,73 | 1,08 | |
| 95 % CI | 0,36; 1,47 | 0,58; 2,01 | |

**Tablica 20: Analiza ukupnih VTE-a i i svih uzroka smrtnosti tijekom razdoblja liječenja u ispitivanjima RE-NOVATE i RE-MODEL kod ortopedskih kirurških zahvata.**

| Ispitivanje | Dabigatraneteksilat 220 mg jedanput dnevno | Dabigatraneteksilat 150 mg jedanput dnevno | Enoksaparin 40 mg |
|---|---|---|---|
| RE-NOVATE (kuk) | | | |
| Br. | 880 | 874 | 897 |
| Incidencije (%) | 53 (6,0) | 75 (8,6) | 60 (6,7) |
| Omjer hazarda u odnosu na enoksaparin | 0,9 | 1,28 | |
| 95 % CI | (0,63; 1,29) | (0,93; 1,78) | |
| RE-MODEL (koljeno) | | | |
| Br. | 503 | 526 | 512 |
| Incidencije (%) | 183 (36,4) | 213 (40,5) | 193 (37,7) |
| Omjer hazarda u odnosu na enoksaparin | 0,97 | 1,07 | |



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

| | | | |
|---|---|---|---|
| 95 % CI | (0,82; 1,13) | (0,92; 1,25) | |

**Tablica 21: Pojave velikih krvarenja u ispitivanjima RE-MODEL i RE-NOVATE prema načinu liječenja.**

| Ispitivanje | Dabigatraneteksilat 220 mg jedanput dnevno | Dabigatraneteksilat 150 mg jedanput dnevno | Enoksaparin 40 mg |
|---|---|---|---|
| RE-NOVATE (kuk) | | | |
| Broj liječenih bolesnika | 1146 | 1163 | 1154 |
| Broj događaja velikih krvarenja N (%) | 23 (2,0) | 15 (1,3) | 18 (1,8) |
| RE-MODEL (koljeno) | | | |
| Broj liječenih bolesnika | 679 | 703 | 694 |
| Broj događaja velikih krvarenja N (%) | 10 (1,5) | 9 (1,3) | 9 (1,3) |

*Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora*

Klinički dokaz djelotvornosti dabigatraneteksilata potječe iz ispitivanja RE-LY (Randomizirana ocjena dugotrajne antikoagulacijske terapije – *Randomised Evaluation of Long–term anticoagulant therapy*) multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog ispitivanja na paralelnim skupinama, s dvije, dvostruko slijepe doze dabigatraneteksilata (110 mg i 150 mg dvaput dnevno) u usporedbi s otvorenim ispitivanjem varfarina u bolesnika s fibrilacijom atrija i umjerenim do visokim rizikom od moždanog udara i sistemske embolije. Primarni cilj ovog ispitivanja bio je odrediti je li dabigatraneteksilat neinferioran varfarinu u pogledu smanjenja pojave moždanog udara i sistemske embolije kao kompozitnog ishoda. Statistička superiornost također je bila analizirana.

U ispitivanju RE-LY ukupno je randomizirano 18 113 bolesnika, srednje dobi 71,5 godina, sa srednjom vrijednošću CHADS2 skorova od 2,1. Skupinu bolesnika je sačinjavalo 64 % muškaraca, 70 % bijelaca i 16 % Azijaca. Za bolesnike randomizirane na varfarin, aritmetička sredina postotka vremena u terapijskom rasponu (TTR) (INR 2 – 3) iznosila je 64,4 % (medijan TTR je iznosio 67 %).

Ispitivanje RE-LY pokazalo je da je dabigatraneteksilat, u dozi od 110 mg dvaput dnevno, neinferioran varfarinu u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u ispitanika s fibrilacijom atrija te da je rizik ICH, ukupnog krvarenja i velikog krvarenja niži. Doza od 150 mg dvaput dnevno značajno smanjuje rizik od ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara, vaskularne smrti, ICH i ukupnog krvarenja u usporedbi s varfarinom. Stope velikog krvarenja uz ovu dozu bile su usporedive s varfarinom. Stope infarkta miokarda bile su neznatno povišene uz dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno i 150 mg dvaput dnevno u usporedbi s varfarinom (omjer hazarda 1,29; p = 0,0929 i omjer hazarda 1,27; p = 0,1240). S poboljšanjem praćenja INR-a, korist dabigatraneteksilata u usporedbi s varfarinom se smanjuje.

Tablice 22 – 24 sažimaju detalje ključnih rezultata za ukupnu populaciju:

**Tablica 22: Analiza prve pojave moždanog udara ili sistemske embolije (primarna mjera ishoda) tijekom ispitivanja RE-LY**

| | Dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno | Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno | Varfarin |
|---|---|---|---|
| Randomizirani ispitanici | 6015 | 6076 | 6022 |
| Moždani udar i/ili sistemska embolija | | | |



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

| | | | |
|---|---|---|---|
| Incidencije (%) | 183 (1,54) | 135 (1,12) | 203 (1,72) |
| Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI) | 0,89 (0,73; 1,09) | 0,65 (0,52; 0,81) | |
| p-vrijednost superiornosti | p = 0,2721 | p = 0,0001 | |

% se odnosi na godišnju stopu događaja

**Tablica 23: Analiza prve pojave ishemijskih ili hemoragijskih moždanih udara tijekom ispitivanja RE-LY.**

| | Dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno | Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno | Varfarin |
|---|---|---|---|
| Randomizirani ispitanici | 6015 | 6076 | 6022 |
| Moždani udar | | | |
| Incidencije (%) | 171 (1,44) | 123 (1,02) | 187 (1,59) |
| Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI) | 0,91 (0,74; 1,12) | 0,64 (0,51; 0,81) | |
| p-vrijednost | 0,3553 | 0,0001 | |
| Sistemska embolija | | | |
| Incidencije (%) | 15 (0,13) | 13 (0,11) | 21 (0,18) |
| Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI) | 0,71 (0,37; 1,38) | 0,61 (0,30; 1,21) | |
| p-vrijednost | 0,3099 | 0,1582 | |
| Ishemijski moždani udar | | | |
| Incidencije (%) | 152 (1,28) | 104 (0,86) | 134 (1,14) |
| Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI) | 1,13 (0,89; 1,42) | 0,76 (0,59; 0,98) | |
| p-vrijednost | 0,3138 | 0,0351 | |
| Hemoragijski moždani udar | | | |
| Incidencije (%) | 14 (0,12) | 12 (0,10) | 45 (0,38) |
| Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI) | 0,31 (0,17; 0,56) | 0,26 (0,14; 0,49) | |
| p-vrijednost | 0,0001 | < 0,0001 | |

% odnosi se na godišnju stopu događaja

**Tablica 24: Analiza svih uzroka i kardiovaskularnog preživljenja tijekom ispitivanja RE-LY**

| | Dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno | Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno | Varfarin |
|---|---|---|---|
| Randomizirani ispitanici | 6015 | 6076 | 6022 |
| Smrtnost svih uzroka | | | |
| Incidencije (%) | 446 (3,75) | 438 (3,64) | 487 (4,13) |
| Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI) | 0,91 (0,80; 1,03) | 0,88 (0,77; 1,00) | |
| p-vrijednost | 0,1308 | 0,0517 | |
| Vaskularna smrtnost | | | |
| Incidencije (%) | 289 (2,43) | 274 (2,28) | 317 (2,69) |



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

| | | | |
|---|---|---|---|
| Omjer hazarda naspram varfarina (95 % CI) | 0,90 (0,77; 1,06) | 0,85 (0,72; 0,99) | |
| p-vrijednost | 0,2081 | 0,0430 | |

% se odnosi na godišnju stopu događaja

Tablice 25 – 26 sažimaju rezultate s obzirom na primarne ishode djelotvornosti i sigurnosti u relevantnim podskupinama:

Za primarnu mjeru ishoda kod moždanog udara ili sistemske embolije nisu identificirane podskupine (tj. dob, težina, spol, bubrežna funkcija, etnička pripadnost, itd.) s različitim omjerom rizika u usporedbi s varfarinom.

**Tablica 25: Omjer hazarda i 95 % CI za moždani udar/sistemsku emboliju po podskupinama**

| Ishodna točka | Dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno naspram varfarina | Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno naspram varfarina |
|---|---|---|
| Dob (godine) | | |
| < 65 | 1,10 (0,64; 1,87) | 0,51 (0,26; 0,98) |
| 65≤ i < 75 | 0,86 (0,62; 1,19) | 0,67 (0,47; 0,95) |
| ≥ 75 | 0,88 (0,66; 1,17) | 0,68 (0,50; 0.92) |
| ≥ 80 | 0,68 (0,44; 1,05) | 0,67 (0,44; 1.02) |
| CrCl (ml/min) | | |
| 30≤ i < 50 | 0,89 (0,61; 1,31) | 0,48 (0,31; 0,76) |
| 50≤ i < 80 | 0,91 (0,68; 1,20) | 0,65 (0,47; 0,88) |
| ≥ 80 | 0,81 (0,51; 1,28) | 0,69 (0,43; 1.12) |

Za primarni ishod sigurnosti – veliko krvarenje – postojala je interakcija učinka liječenja i dobi. Relativni rizik od krvarenja uz dabigatran u usporedbi s varfarinom se povećao s dobi. Relativni rizik bio je najviši u bolesnika s ≥ 75 godina starosti. Istodobna primjena antitrombotika, ASK-a, ili klopidogrela približno udvostručuje stope događaja velikih krvarenja i uz dabigatraneteksilat i varfarin. Nije bilo značajnih interakcija učinaka liječenja s podskupinama bubrežne funkcije i CHADS2 skora.

**Tablica 26: Omjer hazarda i 95 % CI za velika krvarenja po podskupinama**

| Ishodna točka | Dabigatraneteksilat 110 mg dvaput dnevno naspram varfarina | Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno naspram varfarina |
|---|---|---|
| Dob (godine) | | |
| < 65 | 0,32 (0,18; 0,57) | 0,35 (0,20; 0,61) |
| 65≤ i < 75 | 0,71 (0,56; 0,89) | 0,82 (0,66; 1,03) |
| ≥ 75 | 1,01 (0,84; 1,23) | 1,19 (0,99; 1,43) |
| ≥ 80 | 1,14 (0,86; 1,51) | 1,35 (1,03; 1,76) |
| CrCl (ml/min) | | |
| 30≤ i < 50 | 1,02 (0,79; 1,32) | 0,94 (0,73; 1,22) |
| 50≤ i < 80 | 0,75 (0,61; 0,92) | 0,90 (0,74; 1,09) |
| ≥ 80 | 0,59 (0,43; 0,82) | 0,87 (0,65; 1,17) |
| Primjena ASK-e | 0,84 (0,69; 1,03) | 0,97 (0,79; 1,18) |
| Primjena klopidogrela | 0,89 (0,55; 1,45) | 0,92 (0,57; 1,48) |

*RELY-ABLE (Dugoročni, multicentrični produžetak liječenja dabigatranom u bolesnika s fibrilacijom atrija koji su završili ispitivanje RE-LY)*



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Produžetak ispitivanja RE-LY (RELY-ABLE) pružio je dodatne sigurnosne informacije za kohortu bolesnika koja je nastavila primati jednaku dozu dabigatraneteksilata kao onu koja im je bila određena u ispitivanju RE-LY. Bolesnici su bili pogodni za ispitivanje RELY-ABLE ako nisu trajno prekinuli primjenu ispitivanog lijeka u trenutku zaključnog posjeta u sklopu ispitivanja RE-LY. Uključeni bolesnici nastavili su primati jednaku dvostruko slijepu dozu dabigatraneteksilata koja im je nasumično dodijeljena u ispitivanju RE-LY, u trajanju do 43 mjeseca razdoblja praćenja nakon ispitivanja RE-LY (ukupno srednje razdoblje praćenja za RE-LY + RELY-ABLE 4,5 godine). Uključeno je 5897 bolesnika, koji su predstavljali 49 % bolesnika prvotno nasumično odabranih za primanje dabigatraneteksilata u ispitivanju RE-LY te 86 % bolesnika koji su bili pogodni za ispitivanje RELY-ABLE.
Tijekom dodatne 2,5 godine liječenja u ispitivanju RELY-ABLE, uz maksimalnu izloženost dulju od 6 godina (ukupna izloženost u RE-LY + RELY-ABLE), dugoročan sigurnosni profil dabigatraneteksilata potvrđen je za obje ispitivane doze, 110 mg dvaput dnevno i 150 mg dvaput dnevno. Nisu primijećeni novi podaci u vezi sigurnosti.
Stope ishoda, uključujući veliko krvarenje i druge događaje krvarenja, odgovarale su onima zapaženim u ispitivanju RE-LY.

*Podaci iz neintervencijskih ispitivanja*

Neintervencijsko ispitivanje (GLORIA-AF) prospektivno je prikupilo (u svojoj drugoj fazi) podatke o sigurnosti i učinkovitosti dabigatraneteksilata u stvarnoj primjeni u novodijagnosticiranih bolesnika s NVAF-om. Ispitivanje je uključilo 4859 bolesnika na dabigatraneteksilatu (55 % njih bilo je liječeno dozom od 150 mg dvaput dnevno, 43 % njih bilo je liječeno dozom od 110 mg dvaput dnevno, 2 % njih bilo je liječeno dozom od 75 mg dvaput dnevno). Bolesnici su bili praćeni tijekom 2 godine. Srednja vrijednost CHADS2 i HAS-BLED skorova bila je 1,9 odnosno 1,2. Srednja vrijednost vremena praćenja tijekom terapije bila je 18,3 mjeseci. Veliko krvarenje javilo se u 0,97 na 100 bolesnik-godina. Životno opasno krvarenje bilo je zabilježeno u 0,46 na 100 bolesnik-godina, intrakranijalno krvarenje u 0,17 na 100 bolesnik-godina i gastrointestinalno krvarenje u 0,60 na 100 bolesnik-godina. Moždani udar nastao je u 0,65 na 100 bolesnik-godina.

Povrh toga, u neintervencijskom ispitivanju [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] u više od 134 000 starijih bolesnika s NVAF-om u Sjedinjenim Američkim Državama (što je rezultiralo s vremenom praćenja od više od 37 500 bolesnik-godina tijekom terapije) dabigatraneteksilat (84 % bolesnika liječenih dozom od 150 mg dvaput dnevno, 16 % bolesnika liječenih dozom od 75 mg dvaput dnevno) bio je povezan sa smanjenim rizikom od ishemijskog moždanog udara (omjer hazarda 0,80, 95 %-tni interval pouzdanosti [CI] 0,67 – 0,96), intrakranijalnog krvarenja (omjer hazarda 0,34, CI 0,26 – 0,46) i smrtnosti (omjer hazarda 0,86, CI 0,77 – 0,96) te je bio povezan s povećanim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja (omjer hazarda 1,28, CI 1,14 – 1,44) u usporedbi s varfarinom. Za veliko krvarenje nije bila pronađena razlika (omjer hazarda 0,97, CI 0,88 – 1,07).

Ta opažanja u situaciji stvarne primjene odgovaraju profilu sigurnosti i djelotvornosti dabigatraneteksilata ustanovljenom za ovu indikaciju u ispitivanju RE-LY.

*Bolesnici koji su bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) s ugradnjom stenta*

Prospektivno, randomizirano, otvoreno ispitivanje (faze IIIb) s maskiranim ishodom (PROBE) za procjenu dvojne terapije dabigatraneteksilatom (110 mg ili 150 mg dvaput dnevno) plus klopidogrel ili tikagrelor (antagonisti receptora P2Y12) naspram trojne terapije varfarinom (prilagođenom INR-u 2,0 – 3,0) plus klopidogrel ili tikagrelor i ASK bilo je provedeno u 2725 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji su bilo podvrgnuti zahvatu PCI s ugradnjom stenta (RE-DUAL PCI). Bolesnici su bili randominizirani u skupinu koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg dvaput dnevno, skupinu koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 150 mg dvaput dnevno ili skupinu koja je primala trojnu terapiju varfarinom. Stariji bolesnici izvan Sjedinjenih Američkih Država (u dobi ≥ 80 godina za sve države, ≥ 70 godina za Japan) nasumično su bili dodijeljeni u skupinu koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg ili skupinu koja je primala



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

trojnu terapiju varfarinom. Primarna mjera ishoda je bila kombinirana i uključivala je velika krvarenja na temelju definicije ISTH-a ili klinički značajan događaj nevelikog krvarenja.

Incidencija primarne mjere ishoda je bila 15,4 % (151 bolesnik) u skupini koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg u usporedbi s 26,9 % (264 bolesnika) u skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,52; 95 % CI 0,42; 0,63; P < 0,0001 za neinferiornost i P < 0,0001 za superiornost) te 20,2 % (154 bolesnika) u skupini koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 150 mg u usporedbi s 25,7 % (196 bolesnika) u odgovarajućoj skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,72; 95 % CI 0,58; 0,88; P < 0,0001 za neinferiornost i P = 0,002 za superiornost). U deskriptivnoj analizi, događaji velikog krvarenja prema TIMI-ju (engl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*, tromboliza u infarktu miokarda) bili su rjeđi u obje skupine koje su primale dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom u odnosu na skupinu koja je primala trojnu terapiju varfarinom: 14 događaja (1,4 %) u skupini koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg u usporedbi s 37 događaja (3,8 %) u skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,37; 95 % CI 0,20; 0,68; P = 0,002) i 16 događaja (2,1 %) u skupini koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 150 mg u usporedbi s 30 događaja (3,9 %) u odgovarajućoj skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom HR 0,51; 95 % CI 0,28; 0,93; P = 0,03). Obje skupine koje su primale dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom imale su niže stope intrakranijalnog krvarenja od odgovarajuće skupine koja je primala trojnu terapiju varfarinom: 3 događaja (0,3 %) u skupini koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 110 mg u usporedbi s 10 događaja (1,0 %) u skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,30; 95 % CI 0,08; 1,07; P = 0,06) i 1 događaj (0,1 %) u skupini koja je primala dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom 150 mg u usporedbi s 8 događaja (1,0 %) u odgovarajućoj skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom (HR 0,12; 95 % CI 0,02; 0,98; P = 0,047). Incidencija mjere kompozitnog ishoda djelotvornosti u vidu smrti, tromboembolijskih događaja (infarkt miokarda, moždani udar ili sistemska embolija) ili neplanirane revaskularizacije kao mjere kompozitnog ishoda djelotvornosti u združene dvije skupine koje su primale dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom bila je neinferiorna onoj u skupini koja je primala trojnu terapiju varfarinom (13,7 % naspram 13,4 %; HR 1,04; 95 % CI: 0,84; 1,29; P = 0,0047 za neinferiornost). Nije bilo statističkih razlika u pojedinačnim komponentama mjera ishoda djelotvornosti između bilo koje od skupina koje su primale dvojnu terapiju dabigatraneteksilatom i skupine koja je primala trojnu terapiju varfarinom.

Ovo je ispitivanje pokazalo da je dvojna terapija dabigatraneteksilatom i antagonistom receptora P2Y12 značajno snizila rizik od krvarenja naspram trojne terapije varfarinom uz neinferiornost za kompozitni ishod u tromboembolijskim događajima u bolesnika s fibrilacijom atrija koji su bili podvrgnuti zahvatu PCI s ugradnjom stenta.

*Liječenje DVT-a i PE-a kod odraslih osoba (liječenje DVT/PE-a)*

Djelotvornost i sigurnost su ispitivane u RE-COVER i RE-COVER II, dvama multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, repliciranim ispitivanjima paralelnih skupina. Ova ispitivanja uspoređivala su dabigatraneteksilat (150 mg dvaput dnevno) s varfarinom (ciljni INR 2,0 – 3,0) u bolesnika s akutnim DVT-om i/ili PE-om. Primarni cilj ovih ispitivanja bio je odrediti je li dabigatraneteksilat neinferioran varfarinu u smanjenju pojavnosti primarne mjere ishoda koja je bila kompozitna i sastojala se od rekurentnog simptomatskog DVT-a i/ili PE-a i povezanih smrti unutar razdoblja liječenja u trajanju od 6 mjeseci.

U združenim ispitivanjima RE-COVER i RE-COVER II, ukupno je randomizirano 5153 bolesnika, a 5107 ih je liječeno.

Trajanje liječenja fiksnom dozom dabigatrana bilo je 174,0 dana bez praćenja koagulacije. Za bolesnike randomizirane na varfarin, medijan vremena u terapijskom rasponu (INR 2,0 do 3,0) bio je 60,6 %.

Ispitivanja su pokazala da liječenje dabigatraneteksilatom 150 mg dvaput dnevno nije bilo inferiorno



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

liječenju varfarinom (granica neinferiornosti za RE-COVER i RE-COVER II: 3,6 za razliku rizika i 2,75 za omjer hazarda).

**Tablica 27: Analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti (VTE je kompozit DVT-a i/ili PE-a) do kraja razdoblja nakon liječenja za združena ispitivanja RE-COVER i RE-COVER II**

| | Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno | Varfarin |
|---|---|---|
| Liječeni bolesnici | 2553 | 2554 |
| Rekurentni simptomatski VTE i smrt povezana s VTE-om | 68 (2,7 %) | 62 (2,4 %) |
| Omjer hazarda naspram varfarina (interval pouzdanosti 95 %) | 1,09 (0,77; 1,54) | |
| Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti | | |
| Rekurentni simptomatski VTE i smrti svih uzroka | 109 (4,3 %) | 104 (4,1 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 3,52; 5,13 | 3,34; 4,91 |
| Simptomatski DVT | 45 (1,8 %) | 39 (1,5 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 1,29, 2,35 | 1,09; 2,08 |
| Simptomatski PE | 27 (1,1 %) | 26 (1,0 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 0,70; 1,54 | 0,67; 1,49 |
| Smrti povezane s VTE-om | 4 (0,2 %) | 3 (0,1 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 0,04; 0,40 | 0,02; 0,34 |
| Smrti svih uzroka | 51 (2,0 %) | 52 (2,0 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 1,49; 2,62 | 1,52; 2,66 |

*Prevencija rekurentne DVT-a i PE-a u odraslih (prevencija DVT/PE-a*)

Dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja paralelnih skupina provedena su na bolesnicima koji su prethodno bili liječeni antikoagulacijskom terapijom. RE-MEDY, varfarinom kontrolirano ispitivanje, je uključivalo bolesnike koji su se već liječili 3 do 12 mjeseci s potrebom daljnjeg antikoagulacijskog liječenja a RE-SONATE, placebom kontrolirano ispitivanje, je uključivalo bolesnike koji su se već liječili 6 do 18 mjeseci antagonistima vitamina K.

Cilj ispitivanja RE-MEDY bio je usporediti sigurnost i djelotvornost peroralnog dabigatraneteksilata (150 mg dvaput dnevno) s varfarinom (ciljni INR 2,0 – 3,0) u dugotrajnom liječenju i prevenciji rekurentnog, simptomatskog DVT-a i/ili PE-a. Ukupno je bilo randomizirano 2866 bolesnika, a 2856 bolesnika je bilo liječeno. Trajanje liječenja dabigatraneteksilatom variralo je od 6 do 36 mjeseci (medijan 534,0 dana). Za bolesnike randomizirane na varfarin, medijan vremena u terapijskom rasponu (INR 2,0 – 3,0) bio je 64,9 %.



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

RE-MEDY je pokazao da liječenje dabigatraneteksilatom 150 mg dvaput dnevno nije bilo inferiorno varfarinu (granica neinferiornosti: 2,85 za omjer hazarda i 2,8 za razliku hazarda).

**Tablica 28: Analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti (VTE je kompozit DVT-a i/ili PE-a) do kraja razdoblja nakon liječenja za ispitivanje RE-MEDY**

| | Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno | Varfarin |
|---|---|---|
| Liječeni bolesnici | 1430 | 1426 |
| Rekurentni simptomatski VTE i smrt povezana s VTE-om | 26 (1,8 %) | 18 (1,3 %) |
| Omjer hazarda naspram varfarina (interval pouzdanosti 95 %) | 1,44 (0,78; 2,64) | |
| Granica neinferiornosti | 2,85 | |
| Bolesnici s događajem nakon 18 mjeseci | 22 | 17 |
| Kumulativni rizik nakon 18 mjeseci (%) | 1,7 | 1,4 |
| Razlika rizika naspram varfarina (%) | 0,4 | |
| Interval pouzdanosti 95 % | | |
| Granica neinferiornosti | 2,8 | |
| Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti | | |
| Rekurentni simptomatski VTE i smrti svih uzroka | 42 (2,9 %) | 36 (2,5 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 2,12; 3,95 | 1,77; 3,48 |
| Simptomatski DVT | 17 (1,2 %) | 13 (0,9 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 0,69; 1,90 | 0,49; 1,55 |
| Simptomatski PE | 10 (0,7 %) | 5 (0,4 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 0,34; 1,28 | 0,11; 0,82 |
| Smrti povezane s VTE-om | 1 (0,1 %) | 1 (0,1 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 0,00; 0,39 | 0,00; 0,39 |
| Smrti svih uzroka | 17 (1,2 %) | 19 (1,3 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 0,69; 1,90 | 0,80; 2,07 |

Cilj ispitivanja RE-SONATE bio je ocijeniti superiornost dabigatraneteksilata u odnosu na placebo radi prevencije rekurentnog simptomatskog DVT-a i/ili PE-a u bolesnika koji su već završili 6 do 18 mjeseci liječenja VKA-om. Ciljana terapija bila je primjena dabigatraneteksilata 150 mg dvaput dnevno u trajanju od 6 mjeseci bez potrebe za praćenjem.
RE-SONATE je pokazao da je dabigatraneteksilat bio superioran placebu u prevenciji rekurentnih simptomatskih događaja DVT/PE-a uključujući neobjašnjene smrti, sa smanjenjem rizika s 5,6 % na 0,4 % (smanjenje relativnog rizika 92 % temeljeno na omjeru hazarda) tijekom razdoblja liječenja ($p < 0,0001$). Sve sekundarne analize kao i analize osjetljivosti primarne mjere ishoda i svih sekundarnih mjera ishoda pokazale su superiornost dabigatraneteksilata u odnosu na placebo.

Ispitivanje je uključivalo opservacijsko razdoblje praćenja u trajanju 12 mjeseci nakon završetka liječenja. Nakon prekida primjene ispitivanog lijeka, učinak se održao do kraja razdoblja praćenja, što ukazuje da je učinak dabigatraneteksilata iz početnog liječenja bio zadržan. Nije bio primijećen povratni učinak. Na kraju praćenja, stopa VTE događaja u bolesnika liječenih dabigatraneteksilatom bila je 6,9 % naspram 10,7 % u skupini na placebu (omjer hazarda 0,61 (95 % CI 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

**Tablica 29: Analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti (VTE je kompozit DVT-a i/ili PE-a) do kraja razdoblja nakon liječenja za ispitivanje RE-SONATE.**

| | Dabigatraneteksilat 150 mg dvaput dnevno | Placebo |
|---|---|---|
| Liječeni bolesnici | 681 | 662 |
| Rekurentni simptomatski VTE i povezane smrti | 3 (0,4 %) | 37 (5,6 %) |
| Omjer hazarda naspram placeba (interval pouzdanosti 95 %) | 0,08 (0,02; 0,25) | |
| p-vrijednost za superiornost | < 0,0001 | |
| Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti | | |
| Rekurentni simptomatski VTE i smrti svih uzroka | 3 (0,4 %) | 37 (5,6 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 0,09; 1,28 | 3,97; 7,62 |
| Simptomatski DVT | 2 (0,3 %) | 23 (3,5 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 0,04; 1,06 | 2,21; 5,17 |
| Simptomatski PE | 1 (0,1 %) | 14 (2,1 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 0,00; 0,82 | 1,16; 3,52 |
| Smrti povezane s VTE-om | 0 (0) | 0 (0) |
| Inteval pouzdanosti 95 % | 0,00; 0,54 | 0,00; 0,56 |
| Neobjašenjene smrti | 0 (0) | 2 (0,3 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 0,00; 0,54 | 0,04; 1,09 |
| Smrti svih uzroka | 0 (0) | 2 (0,3 %) |
| Interval pouzdanosti 95 % | 0,00; 0,54 | 0,04; 1,09 |

*Klinička ispitivanja prevencije tromboembolije u bolesnika s umjetnim srčanim* zaliscima

U ispitivanju faze II, dabigatraneteksilat i varfarin ispitani su u ukupno 252 bolesnika koji su bili nedavno podvrgnuti kirurškom zahvatu ugradnje mehaničkog zaliska (tj. u sklopu aktualne hospitalizacije) kao i u bolesnika koji su prošli postupak ugradnje mehaničkog srčanog zaliska prije više od tri mjeseca. Primijećeno je više slučajeva tromboembolijskih događaja (uglavnom moždani udari i simptomatska/asimptomatska tromboza umjetnog zaliska) te više događaja krvarenja uz dabigatraneteksilat nego uz varfarin. U bolesnika u ranom postoperativnom razdoblju veliko krvarenje manifestiralo se uglavnom u obliku hemoragijskih perikardijalnih efuzija, osobito u bolesnika koji su počeli s primjenom dabigatraneteksilata u ranoj fazi (tj. 3. dan) nakon kirurškog zahvata ugradnje umjetnog srčanog zaliska (vidjeti dio 4.3).

*Pedijatrijska populacija*

*Klinička ispitivanja profilakse VTE-a nakon velikog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze zgloba*



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

*Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više čimbenika rizika*

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži dabigatraneteksilata u svim podskupinama pedijatrijske populacije za indikaciju primarne prevencije VTE-a u bolesnika koji su bili podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena i za indikaciju prevencije moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s NVAF-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

*Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika*

Ispitivanje DIVERSITY bilo je provedeno kako bi se prikazala djelotvornost i sigurnost dabigatraneteksilata u usporedbi sa standardnim liječenjem VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti. Ispitivanje je bilo osmišljeno kao otvoreno, randomizirano ispitivanje neinferiornosti paralelnih skupina. Uključeni bolesnici bili su randomizirani sukladno shemi 2:1 u jednu od skupina s formulacijom prikladnom za njihovu dob (kapsule, obložene granule ili oralna otopina) dabigatraneteksilata (doze prilagođene dobi i tjelesnoj težini) ili u skupinu standardnog liječenja koje je obuhvaćalo niskomolekularni heparin (LMWH) ili antagoniste vitamina K (VKA) ili fondaparinuks (1 bolesnik u dobi od 12 godina). Primarna mjera ishoda bila je kompozitna mjera ishoda u bolesnika s potpunim nestankom tromba, izostankom rekurentnog VTE-a i izostankom smrtnosti povezane s VTE-om. Kriteriji isključenja uključivali su aktivni meningitis, encefalitis i intrakranijalni apsces.
Ukupno je 267 bolesnika bilo randomizirano. Od toga je 176 bolesnika bilo liječeno dabigatraneteksilatom, a 90 bolesnika standardnim liječenjem (1 randomiziran bolesnik nije bio liječen). 168 bolesnika bilo je u dobi od 12 do manje od 18 godina, 64 bolesnika 2 do manje od 12 godina, a 35 bolesnika je bilo mlađe od 2 godine.
Od 267 randomiziranih bolesnika, 81 bolesnik (45,8 %) u skupini dabigatraneteksilata i 38 bolesnika (42,2 %) u skupini sa standardnim liječenjem, ispunjavalo je kriterije kompozitne primarne mjere ishoda (potpuni nestanak tromba, izostanak rekurentnog VTE-a i izostanak smrtnosti povezane s VTE-om). Odgovarajuća stopa razlike pokazala je neinferiornost dabigatraneteksilata u odnosu na standardno liječenje. Dosljedni rezultati također su općenito bili uočeni u svim podskupinama: nije bilo značajnih razlika u učinku liječenja za podskupine prema dobi, spolu, regiji i prisutnosti određenih čimbenika rizika. Za 3 različite dobne stratifikacije, udjeli bolesnika koji su ispunjavali primarnu mjeru ishoda djelotvornosti bili su u skupini dabigatraneteksilata i skupini standardnog liječenja 13/22 (59,1 %) i 7/13 (53,8 %) za bolesnike od rođenja do < 2 godine, 21/43 (48,8 %) i 12/21 (57,1 %) za bolesnike u dobi od 2 do < 12 godina te 47/112 (42,0 %) i 19/56 (33,9 %) za bolesnike u dobi od 12 < 18 godina.
Pojavnost velikih krvarenja bila je prijavljena za 4 bolesnika (2,3 %) u skupini dabigatraneteksilata i 2 bolesnika (2,2 %) u skupini standardnog liječenja. Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu do prvog događaja velikog krvarenja. Trideset i osam bolesnika (21,6 %) u skupini dabigatraneteksilata i 22 bolesnika (24,4 %) u skupini standardnog liječenja imalo je pojavnost nekog događaja krvarenja, većina njih je bila kategorizirana kao manje krvarenje. Kombinirana mjera ishoda pojavnosti događaja velikog krvarenja ili klinički značajnog nevelikog krvarenja (tijekom liječenja) bila je prijavljena za 6 (3,4 %) bolesnika u skupini dabigatraneteksilata i 3 (3,3 %) bolesnika u skupini standardnog liječenja.

Otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III s jednom skupinom prospektivne kohorte (1160.108) provedeno je radi procjene sigurnosti primjene dabigatraneteksilata za prevenciju rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina. Bolesnici koji su trebali daljnju antikoagulaciju zbog prisutnosti kliničkog čimbenika rizika nakon završetka početnog liječenja za potvrđeni VTE (u trajanju od najmanje 3 mjeseca) ili nakon završetka ispitivanja DIVERSITY imali su dopuštenje da budu uključeni u ispitivanje. Pogodni bolesnici primali su dabigatraneteksilat u formulaciji prikladnoj za njihovu dob (kapsule, obložene granule ili oralnu otopinu) i u dozi prilagođenoj njihovoj dobi i tjelesnoj težini sve dok nisu nestali klinički čimbenici rizika ili u trajanju od maksimalno 12 mjeseci. Primarne mjere ishoda ispitivanja uključivale su ponovnu pojavu VTE-a, događaje velikog i manjeg krvarenja te smrtnost (ukupnu i povezanu s trombotskim ili



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

tromboembolijskim događajima) u 6. i 12. mjesecu. O događajima ishoda odlučivalo je neovisno zaslijepljeno povjerenstvo za prosudbu ishoda.
Ukupno je 214 bolesnika ušlo u ispitivanje; od toga 162 bolesnika u dobnoj stratifikaciji 1 (u dobi od 12 do manje od 18 godina), 43 bolesnika u dobnoj stratifikaciji 2 (u dobi od 2 do manje od 12 godina) i 9 bolesnika u dobnoj stratifikaciji 3 (u dobi od rođenja do manje od 2 godine). Tijekom razdoblja liječenja, 3 bolesnika (1,4 %) imalo je potvrđenu pojavnost rekurentnog VTE-a unutar prvih 12 mjeseci nakon početka liječenja. Potvrđena pojavnost krvarenja tijekom razdoblja liječenja bila je prijavljena je za 48 bolesnika (22,5 %) unutar prvih 12 mjeseci. Većina događaja bili su manja krvarenja. U 3 bolesnika (1,4 %) javila se potvrđena pojavnost događaja velikog krvarenja unutar prvih 12 mjeseci. Za 3 bolesnika (1,4 %) prijavljena je potvrđena pojavnost klinički relevantnog nevelikog krvarenja unutar prvih 12 mjeseci. Tijekom liječenja nije bilo smrtnih slučajeva. Tijekom razdoblja liječenja, u 3 bolesnika (1,4 %) razvio se posttrombotski sindrom (PTS) ili pogoršanje PTS-a unutar prvih 12 mjeseci.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene, dabigatraneteksilat brzo se i potpuno pretvara u dabigatran, aktivan oblik u plazmi. Cijepanje predlijeka dabigatraneteksilata, putem hidrolize kataliziranе esterazom, u aktivni dabigatran je dominantna metabolička reakcija. Apsolutna bioraspoloživost dabigatrana nakon peroralne primjene dabigatraneteksilata je oko 6,5 %.
Nakon peroralne primjene dabigatraneteksilata u zdravih dobrovoljaca, farmakokinetički profil dabigatrana u plazmi karakteriziran je naglim povećanjem koncentracija u plazmi s $C_{max}$ postignutim u roku 0,5 i 2,0 sata nakon primjene.

Apsorpcija

Ispitivanje postoperativne apsorpcije dabigatraneteksilata, 1 – 3 sata nakon zahvata, pokazalo je relativno sporu apsorpciju u usporedbi s onom u zdravih dobrovoljaca, s uravnoteženim profilom koncentracija-vrijeme, bez visokih vršnih koncentracija u plazmi. Vršne koncetracije u plazmi postižu se 6 sati nakon primjene u postoperativnom razdoblju, uslijed doprinosa faktora poput učinaka anestezije, GI pareze i samog zahvata, nezavisno od formulacije oralnog lijeka. Pokazalo se, u daljnjem ispitivanju, da je usporena i odgođena apsorpcija obično prisutna samo na dan zahvata. Sljedećih dana apsorpcija dabigatrana je brza, s najvišim koncentracijama u plazmi postignutim 2 sata nakon primjene lijeka.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost dabigatraneteksilata, ali odgađa vrijeme do postizanja vršnih koncentracija u plazmi za 2 sata.

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

Oralna bioraspoloživost može se povećati za 75 % nakon jednokratne doze i 37 % pri stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s referentnom formulacijom u kapsuli kada se pelete uzimaju bez hidroksipropilmetilcelulozne (HPMC) ovojnice kapsule. Stoga integritet HPMC kapsula uvijek mora biti sačuvan u kliničkoj primjeni kako bi se izbjeglo neželjeno povećanje bioraspoloživosti dabigatraneteksilata (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Opažen je nizak (34 – 35 %), o koncentraciji neovisan, stupanj vezivanja dabigatrana za proteine ljudske plazme. Volumen distribucije dabigatrana od 60 do 70 l prelazi volumen ukupne tjelesne tekućine i ukazuje na umjerenu raspodjelu dabigatrana u tkiva.

Biotransformacija

Metabolizam i ekskrecija dabigatrana ispitivani su nakon jednokratne intravenske doze radioaktivno



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

označenog dabigatrana u zdravih muških ispitanika. Nakon intravenske doze radioaktivnost vezana za dabigatran eliminirana je primarno urinom (85 %). Stolicom je izlučeno 6 % primijenjene doze. Tijekom 168 sati, nakon doze, ukupno je izlučeno 88 – 94 % primijenjene radioaktivnosti. Dabigatran je podložan konjugaciji kojom nastaju farmakološki aktivni acilglukuronidi. Postoje četiri pozicijska izomera,1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglukuronid, svaki odgovara za manje od 10 % ukupnog dabigatrana u plazmi. Tragovi drugih metabolita mogli su se naći samo uz visoko osjetljive analitičke metode. Dabigatran se eliminira primarno u nepromijenjenom obliku u urinu, brzinom od oko 100 ml/min, što odgovara brzini glomerularne filtracije.

Eliminacija

Koncentracije dabigatrana u plazmi pokazale su bieksponencijalno smanjenje, sa srednjim terminalnim poluvijekom od 11 sati u zdravih starijih osoba. Nakon višestrukih doza opažen je terminalni poluvijek od oko 12 – 14 sati. Poluvijek nije ovisio o dozi. Poluvijek se produljuje ako je bubrežna funkcija oštećena sukladno prikazanom u tablici 30.

Posebne populacije

*Insuficijencija bubrega*
U ispitivanjima faze I izloženost (AUC) dabigatranu nakon peroralne primjene dabigatraneteksilata je oko 2,7 puta veća u odraslih dobrovoljaca s umjerenom insuficijencijom bubrega (CrCl između 30 i 50 ml/min) nego u osoba bez insuficijencije bubrega.

U malog broja odraslih dobrovoljaca s teškom insuficijencijom bubrega (CrCl 10 – 30 ml/min), izloženost (AUC) dabigatranu bila je oko 6 puta veća, a poluvijek je bio oko 2 puta dulji nego u populaciji bez insuficijencije bubrega (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

**Tablica 30: Poluvijek dabigatrana u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega**

| Brzina glomerularne filtracije (CrCl) [ml/min] | Geometrijska srednja vrijednost (gCV %; raspon) poluvijeka [h] |
|---|---|
| ≥ 80 | 13,4 (25,7 %; 11,0 – 21,6) |
| ≥ 50 – < 80 | 15,3 (42,7 %;11,7 – 34,1) |
| ≥ 30 – < 50 | 18,4 (18,5 %;13,3 – 23,0) |
| < 30 | 27,2 (15,3 %; 21,6 – 35,0) |

Osim toga, izloženost dabigatranu (pri najnižoj i vršnoj koncentraciji) bila je procijenjena u prospektivnom, otvorenom, randomiziranom, farmakokinetičkom ispitivanju u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (engl. *non valvular atrial fibrillation*, NVAF) i teškim oštećenjem bubrega (definiranim kao klirens kreatinina [CrCl] 15 – 30 ml/min) koji su primali dabigatraneteksilat u dozi od 75 mg dvaput dnevno.

Ovaj režim doveo je do geometrijske srednje vrijednosti najniže koncentracije od 155 ng/ml (gCV od 76,9 %), izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze i geometrijske srednje vrijednosti vršne koncentracije od 202 ng/ml (gCV od 70,6 %) izmjerene dva sata nakon primjene zadnje doze.

Klirens dabigatrana hemodijalizom ispitivan je u 7 odraslih bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) bez fibrilacije atrija. Dijaliza je provedena brzinom protoka dijalizata od 700 ml/min, u trajanju od četiri sata, te brzinom protoka krvi od bilo 200 ml/min bilo 350 – 390 ml/min. To je rezultiralo uklanjanjem 50 % odnosno 60 % koncentracija dabigatrana. Količina tvari koja se očisti dijalizom proporcionalna je brzini protoka krvi do brzine protoka od 300 ml/min. Antikoagulacijska aktivnost dabigatrana smanjila se sa sniženjem koncentracija u plazmi, a postupak nije utjecao na farmakokinetički/farmakodinamički odnos (PK/PD).



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Medijan CrCl u ispitivanju RE-LY bio je 68,4 ml/min. Gotovo polovina (45,8 %) ispitanika u ispitivanju RE-LY imala je CrCl > 50 – < 80 ml/min. Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCl između 30 i 50 ml/min) imali su prosječno 2,29 puta i 1,81 puta više koncentracije dabigatrana u plazmi prije i poslije doziranja u usporedbi s bolesnicima bez oštećenja bubrega (CrCl ≥ 80 ml/min).

Medijan CrCl u ispitivanju RE-COVER bio je 100,4 ml/min. 21,7 % bolesnika imalo je blago oštećenje bubrega (CrCl > 50 – < 80 ml/min) i 4,5 % bolesnika imalo je umjereno oštećenje bubrega (CrCl između 30 i 50 ml/min). Bolesnici s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega imali su, pri stanju dinamičke ravnoteže, prosječno 1,8 puta odnosno 3,6 puta više koncentracije dabigatrana u plazmi prije doziranja, u usporedbi s bolesnicima s CrCl > 80 ml/min. Slične vrijednosti za CrCl pronađene su i u ispitivanju RE-COVER II.

Medijani CrCl u ispitivanjima RE-MEDY i RE-SONATE bili su 99,0 ml/min, odnosno 99,7 ml/min. 22,9 % i 22,5 % bolesnika imalo je CrCl > 50 – < 80 ml/min, a 4,1 % i 4,8 % imalo je CrCl između 30 i 50 ml/min u ispitivanjima RE-MEDY i RE-SONATE.

*Stariji bolesnici*
Posebna farmakokinetička ispitivanja faze I u starijih ispitanika pokazala su porast u AUC od 40 do 60 % i porast $C_{max}$ veći od 25 % u usporedbi s mladim ispitanicima.
Učinak dobi na izloženost dabigatranu potvrđen je u ispitivanju RE-LY, s oko 31 % višim najnižim koncentracijama u bolesnika ≥ 75 godina i za oko 22 % manjim najnižim vrijednostima u bolesnika < 65 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi između 65 i 75 godina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

*Oštećenje jetre*
Nisu primijećene promjene izloženosti dabigatranu u 12 odraslih ispitanika s umjerenom insuficijencijom jetre (Child Pugh B) u usporedbi s 12 kontrolnih ispitanika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

*Tjelesna težina*
Najniže koncentracije dabigatrana bile su oko 20 % niže u odraslih bolesnika s tjelesnom težinom > 100 kg u usporedbi s 50 – 100 kg. Većina (80,8 %) ispitanika bila je u kategoriji ≥ 50 kg i < 100 kg bez jasno vidljivih razlika u pogledu koncentracija dabigatrana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Kliničko iskustvo s odraslim bolesnicima < 50 kg je ograničeno.

*Spol*
Izloženost djelatnoj tvari u ispitivanjima primarne prevencije VTE-a u ženskih bolesnica je oko 40 % do 50 % veće te se ne preporučuje prilagodba doze. U bolesnika s fibrilacijom atrija žene su imale u prosjeku 30 % više vrijednosti najniže koncentracije kao i koncentracije nakon doziranja. Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

*Etničko porijeklo*
Nisu primijećene klinički relevantne međuetničke razlike u skupinama bolesnika bijelaca, Afro-Amerikanaca, Hispanaca, Japanaca, ili Kineza, s obzirom na farmakokinetiku i farmakodinamiku dabigatrana.

*Pedijatrijska populacija*
Peroralna primjena dabigatraneteksilata sukladno algoritmu doziranja definiranom u protokolu rezultirala je izloženošću unutar raspona opaženog u odraslih s DVT-om/PE-om. Na temelju skupne analize farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja DIVERSITY i 1160.108, opažene geometrijske srednje vrijednosti najniže izloženosti bile su 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml, odnosno 99,1 ng/ml u skupinama pedijatrijskih bolesnika s VTE-om od 0 do < 2 godine, 2 do < 12 godina, odnosno 12 do < 18 godina.

Farmakokinetičke interakcije

*In vitro* ispitivanja interakcija nisu pokazala inhibiciju ili indukciju osnovnih izoenzima citokroma P450. To je potvrđeno *in vivo* ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca, u kojih nisu uočene interakcije



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

dabigatrana i sljedećih djelatnih tvari: atorvastatina (CYP3A4), digoksina (interakcija P-gp prijenosnika) i diklofenaka (CYP2C9).

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Učinci primijećeni u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bili su uzrokovani pretjeranim farmakodinamičkim učinkom dabigatrana.

Učinak na žensku plodnost primijećen je u obliku smanjenja implantacija te porasta predimplantacijskih gubitaka pri 70 mg/kg (5-struko veća razina izloženosti nego u plazmi bolesnika). Pri dozama koje su bile toksične za ženke (5 do 10-struko veća razina izloženosti nego u plazmi bolesnika), primijećeni su smanjenje težine tijela fetusa i njegove vijabilnosti, zajedno s porastom fetalnih promjena na štakorima i kunićima. U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju, zabilježen je porast fetalne smrtnosti pri dozama toksičnim za ženke (doza koja odgovara 4-struko većoj razini izloženosti u plazmi od one zabilježene u bolesnika).

U ispitivanju juvenilne toksičnosti provedenoj na štakorima Han Wistar, smrtnost je bila povezana s događajima krvarenja pri sličnim izloženostima kod kojih je bilo zabilježeno krvarenje na odraslim životinjama. I kod odraslih i kod juvenilnih štakora smatra se da je smrtnost bila povezana s pretjeranom farmakološkom aktivnošću dabigatrana u kombinaciji s djelovanjem mehaničkih sila tijekom doziranja i rukovanja. Podaci ispitivanja juvenilne toksičnosti nisu ukazali ni na povećanu osjetljivost u toksičnosti niti na bilo koju toksičnost specifičnu za juvenilne životinje.

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

Dabigatran, aktivni dio dabigatraneteksilatmesilata, zadržava se u okolišu.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule
tartaratna kiselina
arapska guma
hipromeloza 2910
dimetikon 350
talk
hidroksipropilceluloza

Ovojnica kapsule
karagenan
kalijev klorid
titanijev dioksid (E171)
hipromeloza 2910
FD&C blue 2 / indigo carmine (E132)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

## 6.3 Rok valjanosti

Blisteri:
2 godine

Bočica:
2 godine
Nakon prvog otvaranja bočice, lijek se mora potrošiti unutar 4 mjeseca.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blisteri:
Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Bočica:
Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Držite bočicu čvrsto zatvorenu.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijski / OPA-ALU-PVC perforirani blisteri s jediničnim dozama
Veličine pakiranja: 10 x 1, 30 x 1, 50 x 1 i 60 x 1 tvrde kapsule

Višestruko pakiranje koje sadrži 180 (3 pakiranja 60 x 1) tvrdih kapsula.
Višestruko pakiranje koje sadrži 100 (2 pakiranja 60 x 1) tvrdih kapsula.

Alu/OPA-Alu-PVC neperforirani blisteri
Veličine pakiranja: 10,30, i 60 tvrdih kapsula

Višestruko pakiranje koje sadrži 180 (3 pakiranja sa 60) tvrdih kapsula
Višestruko pakiranje koje sadrži 100 (2 pakiranja s 50) tvrdih kapsula

HDPE bočica sa zatvaračem s navojem sigurnim za djecu i integriranim sredstvom za sušenje zatvorenim vlaknastom folijom
Veličina pakiranje: 60 tvrdih kapsula

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prilikom uzimanja Fluxitra kapsula iz blister pakiranja, potrebno je držati se sljedećih uputa:

- Pojedinačni blister potrebno je otkinuti od blister pločice duž perforacijske linije.
- Stražnju foliju potrebno je odvojiti te se kapsula može izvaditi.
- Tvrde kapsule ne smiju se gurati kroz blister foliju.
- Blister folija smije se odvojiti tek kada je potrebno uzeti kapsulu.

Prilikom uzimanja tvrdih kapsula iz bočice treba slijediti sljedeće upute:
- Pritisnite i okrenite čep za otvaranje.
- Nakon što uzmete kapsulu, vratite odmah čep i bočicu čvrsto zatvorite.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novatin d.o.o.
Ivana Šibla 9
10000 Zagreb

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-355923366

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2024.
Datum obnove odobrenja: /

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.11.2026.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (http://www.halmed.hr).



HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO