SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fluxitra 75 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 86,48 mg dabigatraneteksilata (u obliku mesilata), što odgovara 75 mg dabigatraneteksilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Gotovo bijele do blijedo žute pelete u bijelim do gotovo bijelim tvrdim kapsulama veličine 2 (pribl. 18,0 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.

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 djeteta.

Primarna prevencija VTE-a u ortopedskoj kirurgiji

Preporučene doze dabigatraneteksilata i trajanje terapije kod primarne prevencije VTE-a u ortopedskoj kirurgiji prikazani su u tablici 1.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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><u>Preporučeno sniženje doze</u></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 ocjenjuje se 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 također se 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

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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).

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.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 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 2. 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 2: 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 2.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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

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 potrebno je 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:

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

- 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

- 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).

Primjena inhibitora agregacije trombocita poput klopidogrela i acetilsalicilatne kiseline (ASK) ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), kao i prisustvo ezofagitisa, gastritisa ili gastroezofagealnog refluksa povećavaju rizik od gastrointestinalnog (GI) krvarenja.

Čimbenici rizika

Tablica 3 sažima čimbenike koji mogu povećati rizik od krvarenja.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Tablica 3: Čimbenici koji mogu povećati rizik od krvarenja.

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

Preporučuje se pomno promatranje zbog znakova krvarenja ili anemije tijekom liječenja, osobito u

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

slučaju kombinacije rizičnih faktora (vidjeti tablicu 3 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 4 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 4: Pragovi testa koagulacije pri najnižim vrijednostima za odrasle bolesnike koje mogu biti povezane s povećanim rizikom od krvarenja.

Test (najniža vrijednost)	Prag
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x puta od gornje granice normale]	nema podataka
aPTV [x puta od gornje granice normale]	> 1,3
INR	ne treba se provoditi

Primjena fibrinolitika u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara

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.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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.

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 idarucizumaba 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 5 sažima pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za odrasle bolesnike.

Tablica 5: 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)

Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za pedijatrijske bolesnike sažeta su u tablici 6.

Tablica 6: Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za pedijatrijske bolesnike

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 ponovno 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 3) 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).

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

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Bolesnici s rakom u aktivnoj fazi bolesti (pedijatrijski VTE)

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 7) 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).

Tablica 7: Interakcije na razini transportnih mehanizama

P-gp inhibitori	
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.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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).
	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). Nije bilo uočene značajne interakcije kada se verapamil davao 2 sata nakon dabigatraneteksilata (povećanje C_{max} za oko 1,1 puta i AUC-a za oko 1,2 puta). Ovo se objašnjava potpunom apsorpcijom dabigatrana nakon 2 sata.
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.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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. 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. 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.
P-gp induktori	
Istodobnu primjenu potrebno je izbjegavati.	
npr. rifampicin, gospina trava (*Hypericum perforatum*), karbamazepin ili fenitoin	Smatra se da istodobna primjena rezultira smanjenjem koncentracije dabigatrana. 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.
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

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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).

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 8: 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. U kliničkom ispitivanju faze III u kojem su se uspoređivali dabigatran i varfarin za prevenciju moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrija (RE-LY) kronična primjena NSAIL-a povećala je rizik od krvarenja za oko 50 % i za dabigatraneteksilat 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).
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 9: 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 kliničkog ispitivanja faze III u kojem su se uspoređivali dabigatran i varfarin za prevenciju moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrija (RE-LY).

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 dabigatranom 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.

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).

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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.

U aktivno kontroliranim ispitivanjima prevencije VTE-a, 6684 bolesnika bila su liječena sa 150 mg ili 220 mg dabigatraneteksilata dnevno.

Najčešće prijavljeni događaji su krvarenja koja su se pojavila u oko 14 % bolesnika; učestalost velikih krvarenja (uključujući krvarenja iz rane) je manja od 2 %.

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 10 prikazuje nuspojave poredane 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 10: Nuspojave

Klasifikacija organskog sustava / preporučeni pojam	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Sniženi hemoglobin	često
Anemija	manje često
Sniženi hematokrit	manje često
Trombocitopenija	rijetko
Neutropenija	nepoznato
Agranulocitoza	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	
Preosjetljivost na lijek	manje često
Anafilaktička reakcija	rijetko
Angioedem	rijetko
Urtikarija	rijetko
Osip	rijetko
Pruritus	rijetko
Bronhospazam	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	
Intrakranijalno krvarenje	rijetko
Krvožilni poremećaji	
Hematom	manje često
Krvarenje iz rane	manje često
Krvarenje	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Epistaksa	manje često

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Hemoptiza	rijetko
Poremećaji probavnog sustava	
Gastrointestinalno krvarenje	manje često
Rektalno krvarenje	manje često
Hemoroidalno krvarenje	manje često
Proljev	manje često
Mučnina	manje često
Povraćanje	manje često
Gastrointestinalni ulkus, uključujući ezofagealni ulkus	rijetko
Gastroezofagitis	rijetko
Gastroezofagealna refluksna bolest	rijetko
Bol u abdomenu	rijetko
Dispepsija	rijetko
Disfagija	rijetko
Poremećaji jetre i žuči	
Poremećena jetrena funkcija / poremećeni rezultati testa jetrene funkcije	često
Povišena alanin-aminotransferaza	manje često
Povišena aspartat-aminotransferaza	manje često
Povišeni jetreni enzimi	manje često
Hiperbilirubinemija	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Krvarenje kože	manje često
Alopecija	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Hemartroza	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Genitourološko krvarenje, uključujući hematuriju	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Krvarenje na mjestu primjene injekcije	rijetko
Krvarenje na mjestu uvođenja katetera	rijetko
Krvavi iscjedak	rijetko
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Krvarenje iz traume	manje često
Postproceduralni hematom	manje često
Postproceduralno krvarenje	manje često
Postproceduralni iscjedak	manje često
Sekrecija iz rane	manje često
Krvarenje na mjestu incizije	rijetko
Postoperativna anemija	rijetko
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,

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 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, dostupan je poseban antagonist, koji poništava učinak dabigatrana, idarucizumab (vidjeti dio 4.9).

Tablica 11 pokazuje broj (%) bolesnika koji su imali krvarenje tijekom razdoblja liječenja za indikaciju primarne prevencije VTE-a nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze koljena ili kuka u dva ključna klinička ispitivanja, prema dozi.

Tablica 11: Broj (%) bolesnika koji su imali krvarenje

	Dabigatraneteksilat 150 mg N (%)	Dabigatraneteksilat 220 mg 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)

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

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.

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 12 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),

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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	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
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

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 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

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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.

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.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 4 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.

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 dabigatraneteksilat u dozi od 75 mg ili 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.

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Rezultati oba ispitivanja pokazali su da antitrombotički učinci dabigatraneteksilata u dozi od 220 mg i 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 13). Bolji rezultati primijećeni su uz dozu od 220 mg pri kojoj je točkovna procjena teškog VTE-a bila neznatno bolja nego uz enoksaparin (tablica 13).

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 13.

Podaci za ukupne VTE i sve uzroke smrtnosti (primarni ishod) prikazani su u tablici 14. Podaci o pojavnosti velikih krvarenja prikazani su u tablici 15 u nastavku.

Tablica 13: 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	Dabigatraneteksilat 150 mg	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 14: Analiza ukupnih VTE-a i svih uzroka smrtnosti tijekom razdoblja liječenja u ispitivanjima RE-NOVATE i RE-MODEL kod ortopedskih kirurških zahvata

Ispitivanje	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	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

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Incidencije (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Omjer hazarda u odnosu na enoksaparin	0,97	1,07	
95 % CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tablica 15: Pojave velikih krvarenja u ispitivanjima RE-MODEL i RE-NOVATE prema načinu liječenja

Ispitivanje	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	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)

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

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži dabigatraneteksilata u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji tromboembolijskih događaja za indikaciju primarne prevencije VTE-a u bolesnika koji su bili podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (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

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 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 katalizirane esterazom, u aktivni dabigatran je dominantna metabolička reakcija. Apsolutna bioraspoloživost dabigatrana nakon

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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, gastrointestinalne 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 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 biekseponencijalno 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 16.

Posebne populacije

Insuficijencija bubrega

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 16: 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).

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

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

Izloženost djelatnoj tvari u ispitivanjima primarne prevencije VTE-a u ženskih bolesnica je oko 40 % do 50 % veće te se ne preporučuje prilagodba doze.

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 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 28 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

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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

Ovojnica kapsule
karagenan
kalijev klorid
titanijev dioksid (E171)
hipromeloza 2910

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Perforirani aluminijski / OPA-ALU-PVC blisteri s jediničnim dozama 10 x 1 tvrdih kapsula. Jedna kutija sadrži 10, 30 ili 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.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

HALMED
06 - 11 - 2026
ODOBRENO

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

HR-H-719627702

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