

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRADAXA® 110 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül; 110 mg dabigatran eteksilat (mesilat şeklinde) içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Gün batımı sarısı (E 110) 0.003 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Kapak kısmı opak, açık mavi ve gövdesi opak, krem rengi, 1 numaralı, sarımtrak pelletlerle doldurulmuş baskılı kapsüllerdir. Kapakta Boehringer Ingelheim firma sembolü ve gövdede "R110" baskı mevcuttur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PRADAXA 110 mg elektif total kalça replasman cerrahisi ya da total diz replasman cerrahisi geçiren erişkin hastalarda venöz tromboembolik (VTE) olayların primer önlenmesinde endikedir.

PRADAXA 110 mg ayrıca, aşağıdaki risk faktörlerinden bir ya da daha fazlasına sahip, non-valvuler atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde endikedir:

- Önceden geçirilmiş inme, geçici iskemik atak ya da sistemik emboli öyküsü
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40
- Semptomatik kalp yetmezliği \geq New York Kalp Birliği (NYHA) Sınıf 2
- Yaş \geq 75
- Yaş \geq 65 ve birlikte şu tablolardan biri: diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, ya da hipertansiyon

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Venöz tromboembolizmin önlenmesi:

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Elektif diz replasman cerrahisinden sonra VTE'nin önlenmesi:

Önerilen PRADAXA dozu, günde bir kez 110 mg'lık 2 kapsül şeklinde alınan 220 mg'dır. PRADAXA tedavisi, cerrahi girişimin tamamlanmasından sonraki 1–4 saat içinde oral yoldan tek kapsül (110 mg) ile başlatılmalı ve daha sonra toplam 10 gün süreyle günde bir kez 2 kapsül ile sürdürülmelidir. Eğer hemostaz sağlanamamış ise, tedavi başlangıcı ertelenmelidir. Tedavinin cerrahi girişim günü başlamadığı durumlarda, tedavi günde bir kez 2 kapsül ile başlatılmalıdır.

Elektif kalça replasman cerrahisinden sonra VTE'nin önlenmesi:

Önerilen PRADAXA dozu, günde bir kez 110 mg'lık 2 kapsül şeklinde alınan 220 mg'dır. PRADAXA tedavisi, cerrahi girişimin tamamlanmasından sonraki 1–4 saat içinde oral yoldan tek kapsül (110 mg) ile başlatılmalı ve daha sonra toplam 28 – 35 gün süreyle günde bir kez 2 kapsül ile sürdürülmelidir. Eğer hemostaz sağlanamamış ise, tedavi başlangıcı ertelenmelidir. Tedavinin cerrahi girişim günü başlamadığı durumlarda, tedavi günde bir kez 2 kapsül ile başlatılmalıdır.

Aşağıda listelenen gruplara günde bir kez 75 mg'lık iki kapsül şeklinde alınan günlük 150 mg doz önerilir:

- Orta dereceli renal yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi, CrCL 30-50ml/dk) [Bkz. Böbrek yetmezliği (VTE'nin önlenmesi)]
- Eş zamanlı olarak verapamil, amiodaron, kinidin kullananlar [Bkz. PRADAXA ile güçlü P-glikoprotein inhibitörlerinin (amiodaron, kinidin ya da verapamil) eşzamanlı kullanımı (VTE'nin önlenmesi)]
- 75 yaşında veya daha yaşlı hastalar [Bkz. geriyatrik popülasyon (VTE'nin önlenmesi)]

Renal fonksiyonların değerlendirilmesi (VTE'nin önlenmesi)

Tüm hastalarda:

- Şiddetli renal bozukluğu olan hastalara (CrCL <30 ml/dk) PRADAXA uygulanmasını önlemek için, PRADAXA ile tedaviye başlamadan önce kreatinin klerensi (CrCL) hesaplanması yolu ile renal fonksiyonlar değerlendirilmelidir (Bkz. 4.3, 4.4 ve 5.2). PRADAXA, şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.
- PRADAXA ile tedavi sırasında, renal fonksiyonlarda azalma olabileceği düşünülen belirli klinik durumlarda da (Hipovolemi, dehidratasyon, belirli komedikasyonlar gibi) böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir.

PRADAXA için klinik geliştirme sırasında renal fonksiyonların (CrCL, ml/dk) değerlendirilmesi için Cockcroft-Gault yöntemi kullanılmıştır. Cockcroft-Gault formülü şöyledir:

- Kreatinin (mikromol/l) :
$$\frac{1.23 \times (140 - \text{yaş}[\text{yıl}]) \times \text{vücut ağırlığı} [\text{kg}] (\text{eğer kadınsa } \times 0.85)}{\text{serum kreatinin} [\text{mikromol} / \text{l}]}$$

- Kreatinin (mg/dl):
$$\frac{(140-\text{yaş}[\text{yıl}]) \times \text{vücut ağırlığı [kg]} (\text{eğer kadınsa } \times 0.85)}{72 \times \text{serum kreatinin [mg/dl]}}$$

Bu yöntem, hastanın CrCL değerlerinin PRADAXA tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında değerlendirilmesi için önerilir.

Uygulama şekli (VTE'nin önlenmesi):

PRADAXA yiyeceklerle birlikte veya ayrıca alınabilir. Kapsüller, bir miktar su ile birlikte bütün olarak yutulmalıdır. Hastalar kapsülü açmamaları, aksi takdirde kanama riskinin artacağı konusunda uyarılmalıdır (Bkz. 5.2, 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği (VTE'nin önlenmesi):

Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL <30 ml/dk) olan hastalarda PRADAXA tedavisi kontrendikedir (Bkz. 4.3).

Orta derecede böbrek yetmezliği (Kreatinin klerensi 30-50 ml/dk) olan hastalarda klinik deneyim sınırlıdır. Bu hastalar dikkatle tedavi edilmelidir. Önerilen doz, günde bir kez 75 mg'lık 2 kapsül şeklinde alınan, 150 mg PRADAXA'dır (Bkz. 4.4, 5.1).

Karaciğer yetmezliği (VTE'nin önlenmesi):

Karaciğer enzimlerinde Normal Üst Sınırı (NÜS) değerlerinde > 2 yükselme görülen hastalar, elektif kalça ya da diz replasman cerrahisinden sonra venöz tromboembolik olayların önlenmesinin incelendiği klinik araştırmalara dahil edilmemiştir. Bu hasta alt grubunda tedavi deneyimi bulunmamaktadır ve bu nedenle bu hastalarda PRADAXA kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon (VTE'nin önlenmesi):

Elektif total kalça veya diz replasman cerrahisinden sonra venöz tromboembolik olayların önlenmesi endikasyonunun pediyatrik hasta grubunda bir kullanım yeri yoktur.

18 yaşından küçük hastalarda güvenilirlik ve etkililik ile ilgili veriler bulunmadığından, bu yaş grubunda PRADAXA kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon (VTE'nin önlenmesi) :

Yaşlı hastalarda (>75) klinik deneyim sınırlıdır. Bu grup hastalar dikkatli tedavi edilmelidir. Önerilen doz: günde bir kez 75 mg'lık iki kapsül şeklinde alınan 150 mg PRADAXA'dır (Bkz. 4.4 ve 5.1).

Yaşlı hastalarda (>75 yaş) renal bozukluk sık görüldüğü için, PRADAXA ile tedaviye başlamadan önce CrCL hesaplanarak renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (CrCL<30 ml/dk) tedaviye başlanmamalıdır. PRADAXA ile tedavi sırasında, renal fonksiyonlarda azalma veya bozulma olabileceği düşünülen belirli klinik durumlarda (Hipovolemi, dehidratasyon, belirli komedikasyonlar vb. gibi) böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (Bkz. 4.3, 4.4 ve 5.2).

Vücut ağırlığı (VTE'nin önlenmesi) :

Vücut ağırlığı <50 kg ve >110 kg olan hastalarda, önerilen pozolojide klinik deneyim çok sınırlıdır. Mevcut klinik ve kinetik verilere dayanılarak, doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. 5.2), ancak yakın klinik gözlem önerilir (Bkz. 4.4).

Cinsiyet (VTE'nin önlenmesi):

Mevcut klinik ve kinetik verilere dayanılarak herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. 5.2).

PRADAXA ile güçlü P-glikoprotein inhibitörlerinin (amiodaron, kinidin ya da verapamil) eşzamanlı kullanımı (VTE'nin önlenmesi) :

Dabigatran eteksilat ile eşzamanlı olarak amiodaron, kinidin ya da verapamil verilen hastalarda doz, günde bir kez 75 mg'lık 2 kapsül şeklinde alınan 150 mg PRADAXA'ya düşürülmelidir (Bkz. 4.4 ve 4.5). Bu durumda, PRADAXA ile birlikte kullanılan ilaçlar aynı zamanda alınmalıdır.

Orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve dabigatran eteksilat ile birlikte eşzamanlı verapamil kullanan hastalarda, PRADAXA dozunun günde 75 mg'a düşürülmesi dikkate alınmalıdır (Bkz. 4.4 ve 4.5).

Diğer tedavilere geçiş (VTE'nin önlenmesi):

PRADAXA tedavisinden parenteral antikoagülanlara geçiş:

Dabigatran eteksilat tedavisinden parenteral bir antikoagülana geçiş yapılmadan önce, son PRADAXA dozundan sonra 24 saat beklenmelidir (Bkz. 4.5).

Parenteral antikoagülan tedavisinden PRADAXA'ya geçiş:

PRADAXA alternatif tedavinin bir sonraki doz zamanından 0-2 saat öncesinde, ya da sürekli tedavi durumunda (örn. intravenöz fraksiyone edilmemiş heparin - UFH) uygulamanın sonlandırıldığı zaman verilmelidir (Bkz. 4.5).

Dozun unutulması (VTE'nin önlenmesi):

Bir sonraki gün aynı saatte, kalan günlük PRADAXA dozlarının alınmasına devam edilmelidir.

Unutulan bir dozu telafi etmek için çift doz alınmamalıdır.

Bir ya da daha fazla risk faktörüne sahip, non-valvuler atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi (SPAF):

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen günlük PRADAXA dozu, oral yoldan günde iki kez 150 mg'lık kapsül şeklinde alınan 300 mg'dır. Tedaviye uzun süre devam edilmelidir.

Aşağıda verilen iki grup için günlük PRADAXA dozu, oral yoldan günde iki kez 110 mg'lık kapsül şeklinde alınan 220 mg'dır:

- 80 yaş ve üzerindeki hastalar
- Eş zamanlı olarak verapamil kullanan hastalar

Aşağıda verilen gruplar için günlük PRADAXA dozu, hastanın bireysel tromboemboli riski ve kanama riskine göre, 300 veya 220 mg olarak seçilmelidir.

- 75-80 arası yaştaki hastalar
- Orta dereceli renal yetmezliği olan hastalar
- Gastrit, özefajit veya gastroözefagiyal reflusu olan hastalar
- Kanama riski yüksek olan diğer hastalar

Diğer detaylar için Bkz. 4.4, 4.5, 5.1 ve 5.2.

Dabigatrana intolerans ortaya çıkması halinde, atriyal fibrilasyon ile ilişkili inme ve sistemik embolinin önlenmesi için uygun bulunacak başka bir tedaviye geçilebilmesini sağlamak üzere, hastalar, tedavileri ile ilgilenen doktorla derhal iletişime geçmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Renal fonksiyonların değerlendirilmesi (SPAF):

Tüm hastalarda:

- PRADAXA ile tedaviye başlamadan önce kreatinin klerensi (CrCL) hesaplanması ile renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalara (CrCL <30 ml/dk) tedavi başlanmamalıdır (Bkz. 4.3, 4.4 ve 5.2).
- PRADAXA ile tedavi sırasında, renal fonksiyonlarda azalma veya bozulma olabileceği düşünülen belirli klinik durumlarda da (Hipovolemi, dehidratasyon, belirli komedikasyonlar v.b. gibi) böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Hafif-orta dereceli renal yetmezliği olan hastalarla 75 yaşından daha büyük hastalar için ek gereklilikler:

- PRADAXA tedavisi sırasında, yılda en az bir kez veya renal fonksiyonlarda azalma veya bozulma olabileceği düşünülen belirli klinik durumlarda (Hipovolemi, dehidratasyon, belirli komedikasyonlar v.b. gibi) gereken şekilde daha sık aralıklarla böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir.

PRADAXA için klinik geliştirme sırasında renal fonksiyonların (CrCL, ml/dk) değerlendirilmesi için Cockcroft-Gault yöntemi kullanılmıştır. Cockcroft-Gault formülü şöyledir:

- Kreatinin (mikromol/l) :
$$\frac{1.23 \times (140 - \text{yaş}[\text{yıl}]) \times \text{vücut ağırlığı} [\text{kg}] (\text{eğer kadınsa } \times 0.85)}{\text{serum kreatinin} [\text{mikromol} / \text{l}]}$$
- Kreatinin (mg/dl):
$$\frac{(140 - \text{yaş}[\text{yıl}]) \times \text{vücut ağırlığı} [\text{kg}] (\text{eğer kadınsa } \times 0.85)}{72 \times \text{serum kreatinin} [\text{mg/dl}]}$$

Bu yöntem, hastanın CrCL değerlerinin PRADAXA tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında değerlendirilmesi için önerilir.

Uygulama şekli (SPAF):

PRADAXA yiyeceklerle birlikte veya ayrıca alınabilir. Kapsüller, bir miktar su ile birlikte bütün olarak yutulmalıdır. Hastalar kapsülü açmamaları, aksi takdirde kanama riskinin artacağı konusunda uyarılmalıdır (Bkz. 5.2, 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği (SPAF):

Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL<30 ml/dk) olan hastalarda PRADAXA tedavisi kontrendikedir (Bkz. 4.3).

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCL 50-≤ 80 ml/dk) doz ayarlaması gerekmez. Orta derecede böbrek yetmezliği (CrCL 30-50 ml/dk) olan hastalarda doz yine 150 mg'lık kapsülden günde iki kez birer tane şeklinde alınan 300 mg'dır. Bununla birlikte, kanama riskinin yüksek olduğu hastalarda doz, günde iki kez birer 110 mg'lık kapsül olarak azaltılması ile toplam 220 mg şeklinde düşünülmelidir (Bkz. 4.4 ve 5.2). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların klinik açıdan yakından izlenmesi önerilir.

Karaciğer yetmezliği (SPAF):

Karaciğer enzimlerinde Normal Üst Sınırı (NÜS) değerlerinde > 2 yükselme görülen hastalar, atriyal fibrilasyon ile ilişkili inme ve sistemik embolinin önlenmesinin araştırıldığı çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu hasta alt-grubunda tedavi deneyimi bulunmamaktadır ve bu nedenle bu hastalarda PRADAXA kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon (SPAF):

Nonvalvüler atriyal fibrilasyonda inme ve sistemik embolinin engellenmesi endikasyonunun pediyatrik hasta grubunda bir kullanım yeri yoktur.

18 yaşından küçük hastalarda güvenlilik ve etkililik ile ilgili veriler bulunmadığından, bu yaş grubunda PRADAXA kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon (SPAF):

75-80 yaş arasındaki hastalar, günde iki kez 150 mg'lık bir kapsül şeklinde kullanılan günlük 300 mg doz ile tedavi edilmelidir. Tromboemboli riski düşük ve kanama riski yüksek ise, doktorun bireysel değerlendirmesine göre, günde iki kez 110 mg'lık birer kapsül şeklinde kullanılan 220 mg doz düşünülebilir (Bkz. 4.4).

80 yaş ve üzeri hastalar, bu grupta kanama riski yüksek olduğundan, günde iki kez 110 mg'lık bir kapsül şeklinde kullanılan günlük 220 mg doz ile tedavi edilmelidir.

Yaşlı hastalarda (>75 yaş) renal bozukluk sık görüldüğü için, renal fonksiyonlar PRADAXA ile tedaviye başlamadan önce CrCL hesaplanması ile değerlendirilmeli ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (yani CrCL <30 ml/dk) tedavi başlanmamalıdır. Halen PRADAXA kullanan hastalarda yılda en az bir kez veya renal fonksiyonlarda azalma veya bozulma olabileceği düşünülen belirli klinik durumlarda (hipovolemi, dehidratasyon, belirli komedikasyonlar v.b. gibi) gereken şekilde daha sık aralıklarla böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (Bkz. 4.3, 4.4 ve 5.2).

Kanama riski taşıyan hastalar (SPAF):

Kanama riskinin yüksek olduğu hastalar (Bkz. 4.4, 4.5, 5.1 ve 5.2), kanama ve anemi bulguları açısından klinik olarak yakından gözlenmelidir. Doz ayarlamasına, hastanın bireysel risk/yarar değerlendirmesine göre doktor tarafından karar verilmelidir. Aşırı dabigatran maruziyetine bağlı olarak kanama riski artmış hastaların tanımlanabilmesi için bir koagülasyon testi (Bkz. 4.4) yapılması yardımcı olabilir. Yüksek kanama riski olan hastalarda aşırı dabigatran maruziyeti

tesbit edilirse, günde iki kez alınan 110 mg kapsül şeklinde toplam 220 mg günlük doz kullanımı önerilir. Klinik olarak önemli bir kanama tesbit edilirse tedavi kesilmelidir.

Gastrit, özefajit veya gastroözefagial reflü olan kişilerde majör gastrointestinal kanama riskindeki yükselme göz önüne alınarak, günde iki kez 110 mg kapsül şeklinde alınan 220 mg günlük doz düşünülebilir (Bkz 4.4).

Vücut ağırlığı (SPAF):

Mevcut klinik ve kinetik verilere dayanılarak, doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz 5.2). Ancak <50 kg olan hastalarda yakın klinik gözlem önerilir (Bkz. 4.4).

Cinsiyet (SPAF):

Mevcut klinik ve kinetik verilere dayanılarak, doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz 5.2).

PRADAXA ile güçlü P-glikoprotein inhibitörlerinin (Amiodaron, kinidin ya da verapamil) eşzamanlı kullanımı (SPAF):

Eş zamanlı amiodaron veya kinidin kullanımı halinde doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz 4.4, 4.5 ve 5.2).

Dabigatran eteksilat ile eş zamanlı olarak verapamil kullanan hastalarda doz, günde iki kez 110 mg şeklinde alınan 220 mg'a düşürülmelidir (Bkz. 4.4 ve 4.5). Bu durumda PRADAXA ve verapamil içeren ilaçlar aynı zamanda alınmalıdır.

Diğer tedavilere geçiş (SPAF):

PRADAXA tedavisinden parenteral antikoagülanlara geçiş:

PRADAXA tedavisinden parenteral bir antikoagülana geçiş yapılmadan önce, son PRADAXA dozundan sonra 12 saat beklenmelidir (Bkz. 4.5).

Parenteral antikoagülan tedavisinden PRADAXA'ya geçiş:

PRADAXA alternatif tedavinin bir sonraki doz zamanından 0-2 saat öncesinde ya da sürekli tedavi durumunda (Ör: intravenöz fraksiyone edilmemiş heparin-UFH) uygulamanın sonlandırıldığı zaman verilmelidir (Bkz 4.5).

PRADAXA'dan Vitamin K antagonistlerine geçiş:

Vitamin K antagonistinin başlangıç zamanı kreatinin klerensine (CrCL) göre şu şekilde ayarlanmalıdır;

- CrCL \geq 50 ml/dk ise, dabigatran eteksilatın kesilmesinden 3 gün önce Vitamin K antagonisti başlanır.
- CrCL \geq 30- <50 ml/dk ise, dabigatran eteksilatın kesilmesinden 2 gün önce Vitamin K antagonisti başlanır.

PRADAXA INR değerlerinin artmasına katkıda bulunabileceğinden, INR testi PRADAXA tedavisinin kesilmesinden 2 gün sonrasına kadar yapılmamalıdır.

Vit. K antagonistlerinden PRADAXA'ya geçiş:

Vitamin K antagonisti kesilmelidir. Uluslararası normalize oran (INR) <2.0 olur olmaz PRADAXA verilebilir.

Kardiyoversiyon (SPAF):

Hastalar kardiyoversiyon uygulanırken PRADAXA almaya devam edebilirler.

Dozun unutulması (SPAF):

Unutulan bir PRADAXA dozu, bir sonraki doz zamanından 6 saat öncesine kadar alınabilir. Bir sonraki doz zamanına 6 saatten daha kısa bir süre kalmışsa alınması unutulmuş doz atlanmalıdır.

Unutulan bir dozu telafi etmek için çift doz alınmamalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da bölüm 6,1'de listelenmiş yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl <30 ml/dk)
- Aktif, klinik olarak anlamlı kanama,
- Majör kanama riski olan lezyon veya durumlar (Ör: mevcut veya yeni geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon, kanama riski yüksek malign neoplazmların varlığı, yeni geçirilmiş beyin veya spinal yaralanmaları, yakın zamanda geçirilmiş beyin, spinal veya oftalmik cerrahi, yeni intrakraniyal hemoraji, bilinen veya şüphe edilen özefagus varisleri, arteriyovenöz malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal veya intraserebral vasküler anomaliler),
- Diğer antikoagülan bir ajanla eşzamanlı kullanım (Ör: PRADAXA tedavisinden veya PRADAXA tedavisine geçiş (Bkz. 4.2) veya santral venöz kateter veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda UFH kullanılan durumlar (Bkz. 4.5) hariç olmak üzere, fraksiyone edilmemiş heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin, dalteparin gibi), heparin türevleri (Fondaparinux vb.), oral antikoagülanlar (Varfarin, rivaroksaban, apiksaban gibi)
- Yaşamı sürdürme üzerine herhangi bir etkisi olması beklenen hepatik bozukluk veya hastalık
- Sistemik ketokonazol, siklosporin, itrakonazol ve takrolimus ile eşzamanlı tedavi (Bkz. 4.5)
- Antikoagülan tedavi gerektiren prostetik kalp kapakları (Bkz. 5.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer enzimleri > 2 Normal Üst Sınır (NÜS) yüksek olan hastalar, elektif kalça ya da diz replasman cerrahisinden sonra VTE'den korunmanın incelendiği kontrollü klinik araştırmalara ve atriyal fibrilasyon ile ilişkili inme ve sistemik embolizmin önlenmesinin araştırıldığı çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu hasta alt-grubunda tedavi deneyimi bulunmamaktadır ve bu nedenle böyle bir popülasyonda PRADAXA kullanımını önerilmemektedir.

Hemorajik risk:

Bütün antikoagülanlar ile olduğu gibi, PRADAXA kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda ve platelet agregasyonunu inhibe ederek hemostazı etkileyen ilaçlarla eş zamanlı kullanım durumlarında dikkatli olunmalıdır. PRADAXA tedavisi sırasında herhangi bir bölgede kanama ortaya çıkabilir. Hemoglobün ve/veya hematokrit düzeylerinde ya da kan basıncında açıklanamayan bir düşme, bir kanama bölgesi için araştırma yapılmasını gerektirir.

Böbrek işlevlerinde azalma (CrCL 30–50 ml/dk), ≥75 yaş, <50 kg vücut ağırlığı ya da eşzamanlı olarak güçlü P-gp inhibitörü (Ör: amiodaron, kinidin veya verapamil) kullanılması gibi faktörler, plazma dabigatran düzeylerinin yükselmesiyle ilişkilidir. (Bkz. 4.2, 4.5, 5.2).

Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi çalışmasında, dabigatran eteksilatin günde iki kez uygulanan 150 mg dozu ile majör gastrointestinal kanama oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmesi ilişkili bulunmuştur. Riskteki bu artış yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) görülmüştür. Asetil salisilik asit, klopidogrel veya nonsteroidal antienflamatuvar ilaç kullanımı, özefajit, gastrit veya gastroözefajiyal reflü varlığı gastrointestinal kanama riskini artırır. Bu atriyal fibrilasyon hastalarında günde iki kez 110 mg şeklinde verilen 220 mg doz düşünülmeli ve Bölüm 4.2’de yer alan pozoloji önerileri izlenmelidir. Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı gastrointestinal kanamayı engellemesi açısından düşünülebilir.

Eşzamanlı olarak selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI) veya selektif serotonin norepinefrin geri-alım inhibitörleri (SNRI) ile tedavi edilen hastalarda kanama riski artabilir (Bkz. 4.5).

Tedavi dönemi boyunca, özellikle de risk faktörlerinden birkaçı bir arada ise, kanama ve anemi bulgularının izlenmesi amacıyla yakın klinik gözlem önerilir (Bkz 5.1).

Tablo 1: Hemorajik riski arttırabilen faktörler (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar)

Farmakodinamik ve kinetik faktörler	yaş ≥ 75
Dabigatran plazma seviyelerini yükselten faktörler	<p><u>Majör:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Orta dereceli renal bozukluk (CrCL: 30-50 ml/dk) P-gp inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi (bazı P-gp inhibitörleri kontrendikedir, bkz. 4.3, 4.5) <p><u>Minör:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Düşük vücut ağırlığı (<50 kg)
Farmakodinamik etkileşimler	<ul style="list-style-type: none"> Asetil salisilik asit Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) Klopidogrel SSRI veya SNRI grubu ilaçlar Hemostazı bozabilen diğer ilaçlar
Özel hemorajik riskler taşıyan hastalıklar/işlemler	<ul style="list-style-type: none"> Konjenital ya da kazanılmış koagülasyon bozuklukları Trombositopeni veya fonksiyonel platelet bozuklukları Yakın tarihteki biyopsi, majör travma Bakteriyel endokardit Özefajit, gastrit veya gastroözefajiyal reflü

Majör kanama riskini önemli derecede arttıran lezyon, durum, işlem ve/veya farmakolojik tedavilerin (Ör: NSAEİ, antiplateletler, SSRI ve SNRI grubu ilaçlar gibi, Bkz. 4.5) varlığında dikkatli bir yarar-zarar değerlendirilmesi yapılmalıdır. PRADAXA sadece elde edilecek yarar kanama risklerinden fazla ise kullanılmalıdır.

PRADAXA tedavisinde genel olarak rutin antikoagülan takip gerekmez. Bununla birlikte, dabigatran ile ilişkili antikoagülasyonun ölçümü, ek risk faktörlerin varlığında dabigatrana çok yüksek maruziyetten kaçınmak için yararlı olabilir. INR testi PRADAXA kullanan hastalarda

güvenilir değildir ve hatalı pozitif INR yükselmeleri bildirilmiştir. Bu nedenle INR testi yapılmamalıdır. Dilüe trombin zamanı (dTT), ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) faydalı bilgiler sağlayabilir. Ancak, bu testler standardize edilmemiştir ve sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır (Bkz. 5.1).

Tablo 2 : Kanama riskinde artış ile ilişkili olabilecek koagülasyon testi çukurdaki eşik değerleri

Test (çukur değer)	Endikasyon	
	VTE'nin önlenmesi	İnme ve Sistemik Embolizm'in önlenmesi
dTT [ng/ml]	>67	>200
ECT [⌘ Normalin üst sınır değerinin x-katı]	Veri yoktur	>3
aPTT [⌘ Normalin üst sınır değerinin x-katı]	>1.3	>2
INR	Yapılmamalıdır	Yapılmamalıdır

(Bkz. 5.1)

Akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda PRADAXA uygulamasına son verilmelidir (Bkz. 4.3).

Vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olan hastalarda veriler sınırlıdır (Bkz 5.2).

Şiddetli kanama olması halinde tedavi hemen kesilmeli ve kanama odağı tespit edilmelidir (Bkz 4.9).

Kanama riskini arttıran ilaçlar PRADAXA ile birlikte uygulanmamalı veya çok dikkatli uygulanmalıdır (Bkz. 4.5).

Akut iskemik inme tedavisinde fibrinolitik ajanların kullanımı:

Lokal referans aralığına göre normalin üst sınırını aşmayan dTT, ECT veya aPTT değerleri olan hastalarda akut iskemik inme tedavisinde fibrinolitik ajanların kullanılması düşünülebilir.

P-gp indükleyicileriyle etkileşim:

PRADAXA ile, rifampisin, sarı kantaron [St. John bitkisi (Hypericum perforatum)], karbamazepin veya fenitoin gibi P-gp indükleyicilerin birlikte kullanılmasının dabigatranın plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir. Birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır (Bkz. 4.5 ve 5.2).

Cerrahi ve girişimler:

PRADAXA almakta iken cerrahi ya da invazif prosedürler uygulanan hastalarda kanama riski artar. Bu nedenle, cerrahi girişimlerde PRADAXA'nın geçici olarak durdurulması gerekli olabilir.

Girişimler için tedavi geçici olarak durdurulduğunda dikkatli olunmalı ve antikoagülan monitorizasyonu uygulanmalıdır. Renal yetmezliği olan hastalarda dabigatranın klerensi daha uzun sürebilir (Bkz. 5.2). Bu durum herhangi bir işlemin uygulanmasından önce dikkate alınmalıdır. Böyle durumlarda bir koagülasyon testi (Bkz. 4.4 ve 5.1) hemostazın iyi durumda olup olmadığını tespit etmek için yararlı olabilir.

Preoperatif dönem:

Tablo 3: İnvaziv veya cerrahi işlemlerden önce tedaviyi kesme kurallarının özeti

Renal fonksiyon (CrCL ml/dk)	Tahmin edilen yarılanma ömrü (saat)	Elektif cerrahi öncesi dabigatranı durdurunuz	
		Majör cerrahi veya yüksek kanama riski	Standart risk
≥80	~ 13	2 gün önce	24 saat önce
≥50 - <80	~15	2-3 gün önce	1-2 gün önce
≥30 - <50	~18	4 gün önce	2-3 gün önce (>48 saat)

Eğer akut bir girişim gerekiyorsa, PRADAXA geçici olarak durdurulmalıdır. Cerrahi ya da girişim, eğer mümkünse, son dozdan en az 12 saat sonrasına kadar ertelenmelidir. Eğer cerrahi ertelenemiyorsa, kanama riskinde artış olabilir. Kanama riski, girişimin aciliyetine göre değerlendirilmelidir (Kardiyoversiyon için bkz. 4.2).

Spinal anestezi / Epidural anestezi / Lomber ponksiyon:

Spinal anestezi gibi prosedürler, tam bir hemostatik fonksiyonu gerektirebilir.

Spinal ya da epidural hematoma riski, travmatik ya da tekrarlı ponksiyon uygulanan olgularda ve uzun süreli epidural kateter kullanımı halinde artış gösterebilir. Bir kateterin çıkarılmasının ardından, ilk PRADAXA dozu uygulanmadan önce en az 2 saatlik bir zamanın geçmesi gereklidir. Bu hastalar spinal ya da epidural hematoma nörölojik belirti ve semptomlarına yönelik sıkı bir gözlem altında tutulmalıdır.

Artmış kanama riski olan post operatif hastalar:

Kanama veya aşırı maruziyet riski olan hastalar, özellikle orta derecede renal bozukluğu olan hastalar (CrCL 30-50 ml/dk) dikkatle tedavi edilmelidir (Bkz 4.4, 5.1). Tam bir hemostaz sağlandığında, tedavi yeniden başlatılır.

Yüksek cerrahi mortalite riski ve tromboembolik olaylar için intrinsik risk faktörleri olan hastalar:

Bu hastalarda dabigatranın etkililiği ve güvenliliği ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu nedenle bu hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Kalça kırığı cerrahisi:

Kalça kırığı nedeni ile ameliyat olacak hastalarda PRADAXA kullanımı ile ilgili bir veri yoktur. Bu nedenle bu hastalarda tedavi önerilmez.

Miyokard infarktüsü (MI):

RE-LY Faz III çalışmasında (Bkz. 5.1) genel miyokard infarktüsü (MI) oranı, günde iki kez dabigatran eteksilat 110 mg, günde iki kez dabigatran eteksilat 150 mg ve varfarin kullanan hastalarda sırasıyla, yılda %0.82, %0.81 ve %0.64 bulunmuştur. Varfarin ile karşılaştırıldığında dabigatran ile rölatif risk %29 ve %27 oranında artmıştır. Tedaviden bağımsız olarak, en yüksek mutlak MI riski, benzer rölatif riskle, şu alt gruplarda görülmüştür: Geçirilmiş Mİ, diyabetli veya koroner arter hastalığı olan ≥65 yaş hastalar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan hastalar ve orta dereceli renal disfonksiyonu olan hastalar. Ayrıca, eş zamanlı olarak asetil salisilik asit ile birlikte klopidogrel alan veya tek başına klopidogrel alan hastalarda MI riski daha yüksek bulunmuştur.

Yardımcı maddeler:

Bu ürün kapsül kabuğunda boyar madde olarak gün batımı sarısı (E 110) içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antikoagülanlar ve antiplatelet agregasyon ajanları:

PRADAXA ile eşzamanlı kullanılmaları halinde kanama riskini arttırabilecek aşağıdaki ilaçlar ile ilgili ya hiç deneyim yoktur ya da deneyim sınırlıdır: Fraksiyone olmayan heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) ve heparin türevleri (Fondaparinuks, desirudin), trombolitik ajanlar ve vitamin K antagonistleri, rivaroksaban veya diğer oral antikoagülanlar (Bkz. 4.3) ve platelet agregasyon ajanları (Ör: GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran) ve sülfipirazon (Bkz. 4.4).

Faz III RELY çalışmasında yer alan atriyal fibrilasyonlu hastalardan elde edilen sınırlı verilerde, diğer oral veya parenteral antikoagülanların eş zamanlı kullanılmasının hem dabigatran eteksilat ile hem de varfarin ile görülen majör kanama oranlarını yaklaşık 2.5 kat arttırdığı gözlenmiştir. Bu durum asıl olarak bir antikoagülan tedavisinden diğer antikoagülan tedavisine geçildiği durumlarla ilişkilidir (Bkz. 4.3).

UFH, santral venöz ya da arteriyel kateter yolunun açık kalması için gereken dozlarda kullanılabilir (Bkz. 4.3).

Klopidogrel ve ASA: Faz III RELY çalışmasından (Bkz. 5.1) elde edilen verilerde, antiplateletler, ASA veya klopidogrelin eş zamanlı kullanılmasının hem dabigatran eteksilat ile hem de varfarin ile görülen majör kanama oranlarını yaklaşık 2 kat arttırdığı gözlenmiştir (Bkz. 4.4).

Klopidogrel: Bir Faz I çalışmasında genç, sağlıklı, erkek gönüllülerde dabigatran eteksilat ile klopidogrelin birlikte uygulanması sonucunda kapiller kanama zamanlarında, tek başına klopidogrel uygulanmasına kıyasla daha fazla bir uzama saptanmamıştır. Ayrıca, dabigatran için $EAA_{\tau,ss}$ ve $C_{maks,ss}$ değerleri ve dabigatran etkisi için koagülasyon ölçümleri veya klopidogrel etkisi için ölçülen platelet agregasyonu inhibisyonu, kombine tedavi ile ve bunların monoterapileriyle karşılaştırıldığında asıl olarak değişmeden kalmıştır. 300 veya 600 mg klopidogrel yükleme dozu ile dabigatran $EAA_{\tau,ss}$ ve $C_{maks,ss}$ değerleri yaklaşık %30-40 oranında artmıştır (Bkz. 4.4) (Aşağıda yer alan ASA ile ilgili bölüme de bakınız).

Asetilsalisilik asit (ASA): Dabigatran eteksilat ile birlikte ASA uygulamasının kanama riski üzerindeki etkileri, atriyal fibrilasyonlu hastalarda bir Faz II çalışmasında randomize eş zamanlı ASA uygulanması ile çalışılmıştır. Lojistik regresyon analizlerine dayanarak, günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat ile birlikte 81 mg ve 325 mg ASA uygulamasının kanama riskini, sırası ile %12'den %18 ve %24'e çıkarabileceği gösterilmiştir (Bkz. 4.4).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAEİ): Dabigatran eteksilat ile birlikte kısa süreli perioperatif analjezi için verilen NSAEİ'lerin, kanama riskinde artış ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. RE-LY çalışmasındaki kronik kullanımda NSAEİ'ler kanama riskini, hem dabigatran eteksilat hem de varfarin ile yaklaşık %50 arttırmıştır. Bu nedenle, kanama riskine bağlı olarak, özellikle eliminasyon yarı-ömürleri 12 saatin üzerinde olan NSAEİ'lar

kullanıldığında, kanama bulguları açısından hastanın yakından izlenmesi önerilmektedir (Bkz. 4.4).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH): Enoksaparin gibi DMAH'ların dabigatran eteksilat ile birlikte kullanılması özel olarak araştırılmamıştır. Üç gün süreli, günde bir kez s.c. 40 mg enoksaparin tedavisinden geçiş yapıldığında, son enoksaparin dozundan 24 saat sonra sistemik dabigatran maruziyeti, tek başına dabigatran eteksilat (tek doz 220 mg) uygulamasından sonra bulunandan biraz daha düşüktü. Enoksaparin ön tedavisi ile birlikte dabigatran eteksilat uygulamasından sonra, tek başına dabigatran eteksilat uygulamasından sonrasına kıyasla daha yüksek bir anti-FXa/FIIa aktivitesi gözlenmiştir. Bu durumun enoksaparin tedavisinin aktarıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmekte ve klinik anlam taşımadığı kabul edilmektedir. Enoksaparin ön tedavisiyle, dabigatran ile ilişkili diğer antikoagülasyon testlerinde anlamlı değişiklik bulunmamıştır.

Dabigatran eteksilat ve dabigatranın metabolik profiline bağlı etkileşimler:

Dabigatran eteksilat ve dabigatran sitokrom P 450 sistemi ile metabolize edilmez ve insan sitokrom P 450 enzimleri üzerinde *in vitro* olarak etki oluşturmaz. Bu nedenle, bu sistemle ilişkili tıbbi ürün etkileşimleri dabigatran ile beklenmez.

Taşıyıcı etkileşimleri:

P-glikoprotein inhibitörleri:

Dabigatran eteksilat dışarı akış taşıyıcısı P-gp'nin bir substratıdır. Güçlü P-gp inhibitörleri (amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol ve klaritromisin gibi) ile birlikte uygulamanın dabigatran plazma konsantrasyonlarında artış ile sonuçlanması beklenir.

Eğer başka türlü özel bir açıklama bulunmuyorsa, dabigatran güçlü P-gp inhibitörleriyle birlikte uygulandığında, yakın klinik gözetim (kanama ya da anemi bulgularının aranması için) gerekir. Sistemik dabigatran maruziyetinde yükselme nedeniyle kanama riskinde artış olan hastaların tanımlanmasında bir koagülasyon testi yardımcı olabilir (Bkz. 4.2, 4.4 ve 5.1).

Sistemik ketokonazol, itrakonazol, siklosporin ve takrolimus kontrendikedir (Bkz. 4.3). Diğer güçlü P-gp inhibitörleri (örn. amiodaron, kinidin ya da verapamil) ile birlikte uygulamada dikkatli olunmalıdır (Bkz. 4.2 ve 4.4).

Ketokonazol: Ketokonazol, total dabigatran $EAA_{0-\infty}$ ve C_{maks} değerlerini arttırmıştır. Bu artışlar tek doz ketokonazol 400 mg'dan sonra sırasıyla, %138 ve %135, günde bir kez tekrarlı 400 mg ketokonazol dozlarından sonra ise, sırasıyla, %153 ve %149 düzeyindeydi. Doruk konsantrasyon zamanı, terminal yarı-ömür ve ortalama kalış zamanları ketokonazol tarafından etkilenmemiştir (bkz. 4.4). Sistemik ketokonazol ile birlikte tedavi kontrendikedir (Bkz. 4.3).

Amiodaron: PRADAXA oral tek doz 600 mg amiodaron ile birlikte uygulandığında, amiodaron ve aktif metaboliti DEA'nın absorpsiyon hızı ve miktarı esas olarak değişiklik göstermemiştir. Dabigatran EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla yaklaşık %60 ve %50 oranında artmıştır. Etkileşimin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Amiodaronun yarı-ömrünün uzun oluşu göz önüne alındığında, ilaç etkileşim potansiyeli, amiodaron kesildikten sonra haftalarca varlığını sürdürebilir (Bkz. 4.2 ve 4.4).

Kalça ya da diz replasman cerrahisinden sonra VTE'den korunmak için tedavi edilen hastalarda, eğer dabigatran eteksilat ile birlikte amiodaron veriliyorsa, doz günde bir kez 2 kapsül

PRADAXA 75 mg şeklinde uygulanan 150 mg'a azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Dabigatran eteksilat amiodaron ile kombine edildiğinde, özellikle kanama oluşması durumunda ve aynı zamanda hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, yakın klinik gözetim önerilmektedir.

Kinidin: Kinidin, total 1000 mg dozuna kadar, iki saatte bir verilen 200 mg'lık dozlar şeklinde verilmiştir. Dabigatran eteksilat ardışık 3 gün süreyle, günde iki kez verilmiş ve 3. gün kinidin ile birlikte ya da kinidin olmaksızın uygulanmıştır. Dabigatran EAA_{t,ss} ve C_{maks,ss} değerleri, birlikte kinidin kullanımı ile, sırasıyla ortalama %53 ve %56 artmıştır (Bkz. 4.2 ve 4.4).

Kalça ya da diz replasman cerrahisinden sonra VTE'den korunmak için tedavi edilen hastalarda, eğer dabigatran eteksilat ile birlikte kinidin veriliyorsa, doz günde bir kez 2 kapsül PRADAXA 75 mg şeklinde uygulanan 150 mg'a azaltılmalıdır (Bkz. 4.2). Dabigatran eteksilat kinidin ile kombine edildiğinde, özellikle kanama oluşması durumunda ve aynı zamanda hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, yakın klinik gözetim önerilmektedir.

Verapamil: PRADAXA (150 mg) oral verapamil ile birlikte uygulandığında, dabigatranın C_{maks} ve EAA değerleri artış göstermiştir; ancak bu artışın boyutları, verapamilin uygulama zamanına ve formülasyonuna bağlı olarak değişmektedir (Bkz. 4.2 ve 4.4).

Dabigatran maruziyetindeki en büyük artış, dabigatran eteksilat alımından 1 saat önce uygulanan verapamilin bir çabuk salım formülasyonunun ilk dozundan sonra gözlenmiştir (C_{maks} artışı yaklaşık %180 ve EAA artışı yaklaşık %150). Etki, uzun salımlı formülasyon kullanılması ile (C_{maks} artışı yaklaşık %90 ve EAA artışı yaklaşık %70) veya verapamilin tekrarlı doz uygulanması ile (C_{maks} artışı yaklaşık %60 ve EAA artışı yaklaşık %50) progresif olarak azalmıştır.

Bu nedenle, dabigatran verapamil ile birlikte uygulandığında, yakın klinik gözetim (kanama ya da anemi bulgularının aranması için) gerekir. Kalça ya da diz replasman cerrahisinden sonra eşzamanlı dabigatran eteksilat ve verapamil alan, böbrek fonksiyonları normal hastalarda PRADAXA dozu, günde bir kez 75 mg'lık 2 kapsül şeklinde alınan 150 mg'a azaltılmalıdır. Orta derecede böbrek yetmezliği olan ve eşzamanlı dabigatran eteksilat ve verapamil ile tedavi edilen hastalarda PRADAXA dozunun günde 75 mg'a düşürülmesi gündeme getirilmelidir (Bkz. 4.2 ve 4.4).

İnme ve sistemik embolizmin önlenmesi için tedavi edilmekte olan ve eşzamanlı dabigatran eteksilat ve verapamil almakta olan non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda PRADAXA dozu, günde iki kez birer tane 110 mg kapsül şeklinde verilen, 220 mg'a azaltılmalıdır (Bkz. 4.2).

Dabigatran eteksilat verapamil ile kombine edildiğinde, özellikle kanama oluşması durumunda ve aynı zamanda hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, yakın klinik gözetim önerilmektedir.

Verapamil dabigatran eteksilattan 2 saat sonra verildiğinde anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir (%10 civarında C_{maks} ve %20 civarında EAA artışları). Bu durum, dabigatran eteksilat absorpsiyonunun 2 saat içinde tamamlanmasıyla açıklanır (Bkz. 4.4).

Klaritromisin: Klaritromisin (günde iki kez 500 mg), sağlıklı gönüllülerde dabigatran eteksilat ile birlikte uygulandığında, herhangi bir klinik güvenilirlik kaygısı bulunmaksızın, EAA %19 ve C_{maks}

%15 civarında artmıştır. Ancak, dabigatran almakta olan hastalarda, klaritromisin kombine edildiğinde, klinik açıdan anlamlı bir etkileşim göz ardı edilemez. Bu nedenle, dabigatran eteksilat klaritromisin ile kombine edildiğinde, özellikle kanama oluşması durumunda ve aynı zamanda hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, yakın klinik gözlem önerilmektedir.

Diğer güçlü P-gp inhibitörleri: Aşağıdaki güçlü P-gp inhibitörleri klinik olarak incelenmemiştir, ama *in vitro* sonuçlardan, ketokonazol ile olana benzer bir etki beklenebilir: Itrakonazol, takrolimus ve siklosporin. Bu ilaçların PRADAXA ile birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. 4.3).

Posakonazol için klinik ve *in vitro* test sonuçları bulunmamaktadır ve PRADAXA ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. PRADAXA ve dronedaronun birlikte kullanılmasına ilişkin klinik veriler yetersizdir ve birlikte kullanılmaları önerilmemektedir (Bkz. 4.4).

P-glikoprotein indükleyicileri:

Birlikte bir P-gp indükleyicisi (Rifampisin, St. John bitkisi (*Hypericum perforatum*), karbamazepin ya da fenitoin gibi) uygulamasının dabigatran konsantrasyonlarında azalma ile sonuçlanması beklenmektedir ve birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır (Bkz. 4.4 ve 5.2).

Rifampisin: 7 gün süreyle günde bir kez 600 mg dozunda prob indükleyici rifampisin ile ön-dozlama uygulaması, total dabigatran doruk ve total maruziyet değerlerini, sırasıyla %65.5 ve %67 oranında azaltmıştır. İndükleyici etki daha sonra azalmış ve 7. günde, rifampisin tedavisinin kesilmesinden sonra, referansa yaklaşmıştır. İkinci bir 7 günden sonra, biyoyararlanımda başka artış gözlenmemiştir.

P-glikoproteini etkileyen diğer ilaçlar:

Ritonavir dahil proteaz inhibitörleri ve ritonavirin diğer proteaz inhibitörleriyle olan kombinasyonları P-gp'yi inhibitör veya indükleyici olarak etkiler. Bu ilaçlar çalışılmamıştır ve PRADAXA ile birlikte kullanılmaları önerilmemektedir.

P-glikoprotein substratı:

Digoksin: 24 sağlıklı gönüllüde yürütülen bir çalışmada, PRADAXA digoksin ile birlikte uygulandığında, digoksinde değişiklik gözlenmemiş ve dabigatrana maruziyette klinik olarak önemli bir değişiklik izlenmemiştir.

Selektif seretonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya selektif seretonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile eş zamanlı tedavi:

RE-LY çalışmasında tüm tedavi gruplarında SSRI ve SNRI grubu ilaçlar kanama riskini arttırmıştır.

Gastrik pH:

Pantoprazol: PRADAXA pantoprazol ile birlikte uygulandığında, dabigatran plazma konsantrasyon - zaman eğrisi altındaki alan değerinde yaklaşık %30 civarında bir azalma gözlenmiştir. Pantoprazol ve diğer proton pompası inhibitörleri (PPI) klinik çalışmalarda dabigatran eteksilat ile birlikte uygulanmış ve PPI'lar PRADAXA'nın etkililiğini azaltmamıştır.

Ranitidin: PRADAXA ile birlikte ranitidin uygulaması, dabigatran absorpsiyonu miktarı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki oluşturmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince hamile kalmaktan kaçınılmalıdır.

Gebelik dönemi: Gebelikte bu ilaca maruziyetle ilgili yeterli klinik veri bulunmamaktadır. İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlar, açıkça gerekli olmadığı sürece, PRADAXA ile tedavi edilmemelidir.

Laktasyon dönemi: Dabigatranın yenidoğana emzirme sırasındaki etkileri konusunda klinik veri bulunmamaktadır. Bir önlem olarak, PRADAXA ile tedavi boyunca emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite: Hayvanlardaki çalışmalar üreme sistemi üzerinde toksisite göstermiştir (Bkz 5.3).İnsanlara ait veri bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmalarında implantasyonda azalma ve 70 mg/kg'da (hastalarla karşılaştırıldığında 5 kat yüksek plazma maruziyet düzeyi) pre-implantasyon kaybında artış şeklinde gözlenen dişi fertilitesi üzerinde etkiler ortaya çıkmıştır. Dişi fertilitesi üzerinde başka bir etki gözlenmemiştir. Erkek fertilitesi üzerinde bir etki yoktur. Annelere toksik olan dozlarda (hastalarla karşılaştırıldığında 5-10 kat yüksek plazma maruziyet düzeyi) fetal vücut ağırlığında ve embriyofötal yaşama oranında azalmayla birlikte fetal varyasyonlarda artış sıçanlarda ve tavşanlarda gözlenmiştir. Pre- ve postnatal çalışmada, doğurmuş dişilere toksik olan düzeylerde (hastalarda gözlenen düzeylerin 4 kat fazlasına denk gelen plazma maruziyet düzeyleri) fetal mortalite oranında artış gözlenmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araba ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Toplam 10.084 hasta, 4 aktif kontrollü VTE önleme çalışmasında, tıbbi ürünün en az bir dozu ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 5419 tanesi 150 mg veya 220 mg PRADAXA günlük dozları ile tedavi edilirken, 389 tanesi günde 150 mg'ın altında ve 1168 tanesi günlük 220 mg'ı aşan dozlar almışlardır.

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinin incelendiği pivotal çalışmada, toplam 12,091 hasta dabigatran eteksilata randomize edilmiştir. Bunlardan 6,059'u günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat ile tedavi edilirken, 5,983'üne günde iki kez 110 mg'lık dozlar verilmiştir.

Toplam olarak, elektif kalça ya da diz cerrahisi için tedavi edilen (42 güne kadar kısa dönemli tedavi) hastaların yaklaşık %9'u ve inme ve sistemik embolizmin önlenmesi için tedavi edilen (3 yıla kadar uzun dönemli tedavi) atriyal fibrilasyonlu hastaların %22'sinde advers reaksiyonlar gelişmiştir.

En sık bildirilen advers reaksiyon kanamadır. Kanama, elektif kalça ya da diz replasman cerrahisi için kısa süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %14'ünde ve inme ve sistemik embolizmin önlenmesi için uzun süreyle tedavi edilen atriyal fibrilasyonlu hastaların %16.5'inde ortaya çıkmıştır.

Her iki endikasyon için tedavi edilen hasta grupları karşılaştırılabilir olmadığından ve kanama olayları çeşitli Sistem Organ Sınıflarına (SOC) dağıldığı için, majör ve herhangi bir kanama için özet tanımlar, endikasyona göre aşağıda sunulmuştur.

Klinik araştırmalardaki sıklıkları düşük olmakla birlikte, majör ya da şiddetli kanamalar oluşabilir ve lokalizasyondan bağımsız olarak sakat bırakabilir, hayati tehlike yaratabilir hatta ölümlü sonuçlanabilir.

Advers reaksiyonlar:

Elektif kalça veya diz replasman cerrahisi sonrası VTE'lerin primer önlenmesi çalışmasında; (günde bir kez 150 mg dabigatran eteksilat alan 2.737 hasta ile günde bir kez 220 mg dabigatran eteksilat alan 2.682 hastada); ayrıca atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik inme ve SEE'nin önlenmesi çalışmalarında (günde iki kez 110 mg dabigatran eteksilat alan 5,983 hasta ile, günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat alan 6,059 hastada) tanımlanan advers reaksiyonlar, sistem organ sınıflamasına ve sıklık oranlarına göre verilmiştir.

Belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık oranları şu şekildedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın:	Anemi Hemoglobinde düşme (günde bir kez 150 mg ve 220 mg dabigatran eteksilat ile)
Yaygın olmayan:	Hemoglobinde düşme (günde iki kez 110 mg ve 150 mg dabigatran eteksilat ile) Trombositopeni Hematokritte düşme (günde bir kez 150 mg ve 220 mg dabigatran eteksilat ile)
Seyrek:	Hematokritte düşme (günde iki kez 110 mg ve 150 mg debigatran eteksilat ile)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:	İlaç aşırı duyarlılığı, kaşıntı, döküntü
Seyrek:	Ürtiker
Çok seyrek:	Bronkospazm (günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat ile)

Bilinmiyor: Bronkospazm (günde bir kez 150 mg ve 220 mg dabigatran eteksilat ve günde iki kez 110 mg dabigatran eteksilat ile)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: İntrakraniyal hemoraji

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hematom, hemoraji
Yara yerinde hemoraji (günde bir kez 150 mg ve 220 mg dabigatran eteksilat ile)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Epistaksis
Yaygın olmayan: Hemoptizi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Gastrointestinal hemoraji, abdominal ağrı, diyare, dispepsi, bulantı
Yaygın olmayan: Rektal hemoraji, hemoroidal hemoraji, gastrointestinal ülser, gastroözofajit, gastroözofajiyal reflü hastalığı, kusma, disfaji

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Karaciğer fonksiyonlarında anormallik/karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
Yaygın olmayan: Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı
Karaciğer enzimlerinde yükselme (günde bir kez 150 mg ve 220 mg dabigatran eteksilat ile)
Transaminazlarda yükselme (günde bir kez 150 mg ve 220 mg dabigatran eteksilat ile)
Hiperbilirubinemi (günde bir kez 150 mg ve 220 mg dabigatran eteksilat ile)
Seyrek: Hiperbilirubinemi (günde iki kez 110 mg ve 150 mg dabigatran eteksilat ile)
Karaciğer enzimlerinde yükselme (günde iki kez 110 mg ve 150 mg dabigatran eteksilat ile)

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Deride hemoraji

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Hemartroz (günde bir kez 150 mg ve 220 mg dabigatran eteksilat ile)
Seyrek: Hemartroz (günde iki kez 110 mg ve 150 mg dabigatran eteksilat ile)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Ürogenital hemoraji (günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat ile)
Yaygın olmayan: Ürogenital hemoraji (günde iki kez 110 mg dabigatran eteksilat ile)
Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Enjeksiyon bölgesinde hemoraji, kateter yerinde hemoraji
Kanlı akıntı (günde bir kez 150 mg ve 220 mg dabigatran eteksilat ile)

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Travmatik hemoraji, prosedür sonrası hematoma, prosedür sonrası hemoraji, postoperatif anemi, prosedür sonrası akıntı, yara yerinde sekresyon (günde bir kez 150 mg ve 220 mg dabigatran eteksilat ile) İnsizyon bölgesinde hemoraji,

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Seyrek: Yara yerinden drenaj, prosedür sonrası drenaj (günde bir kez 150 mg ve 220 mg dabigatran eteksilat ile)

VTE'nin önlenmesi :

Kanama:

İki pivotal klinik çalışmada, VTE önlenmesi amacı ile, 1,866 hastaya günde bir kez 150 mg, 1,825 hastaya günde bir kez 220 mg dabigatran eteksilat ve 1,848 hastaya enoksaparin verilmiş, ortaya çıkan kanama olayları “majör kanama” ve “herhangi bir kanama” şeklinde sınıflandırılmıştır.

Günde bir kez 150 mg dabigatran eteksilat alan hastalarda toplam majör kanama 24 (%1.3), herhangi bir kanama 258 (%13.8)'dir.

Günde bir kez 220 mg dabigatran eteksilat alan hastalarda toplam majör kanama 33 (%1.8), herhangi bir kanama 251 (%13.8)'dir.

Enoksaparin alan hastalarda toplam majör kanama 27 (%1.5), herhangi bir kanama 247 (%13.4)'dür.

RE-NOVATE ve RE-MODEL çalışmalarında majör kanama olaylarının tanımı aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

- Fatal kanama
- Klinik olarak belirgin, beklenenden daha fazla kanama ve buna bağlı olarak hemoglobinin düzeyinde beklenenin üzerinde ≥ 20 g/l (1.24 mmol/l'ye karşılık gelir) düşme.
- Klinik olarak belirgin ve beklenenden daha fazla kanama ve beklenenden fazla ≥ 2 ünite tam kan veya hücre transfüzyonuna neden olan kanama.
- Semptomatik retroperitoneal, intrakraniyel, intraoküler veya intraspinal kanama.
- Tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeyde kanama
- Yeniden operasyona yol açacak düzeyde kanama

Retroperitoneal kanama (ultrason veya bilgisayarlı tomografi) ve intrakraniyal ve intraspinal kanama (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) için objektif test uygulaması gerekmiştir.

Bir ya da daha fazla risk faktörüne sahip, non-valvuler atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi:

Kanama

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik inme ve sistemik emboliyi önleme tedavisini test eden pivotal çalışmada, 6,015 hastaya günde iki kez 110 mg dabigatran eteksilat, 6,076 hastaya günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat ve 6,022 hastaya varfarin verilmiş, ortaya çıkan kanama olayları, “majör”, “minör” ve “herhangi bir kanama” şeklinde sınıflandırılmıştır.

Günde iki kez 110 mg dabigatran eteksilat alan hastalarda toplam majör kanama 342 (%2.87) hastada (intrakraniyel kanama 27 hastada (%0.23), gastrointestinal kanama 134 hastada (%1.14),

fatal kanama 23 hastada (%0.19)), minör kanama 1,566 hastada (%13.16) ve herhangi bir kanama 1,754 hastada (%14.74)'dür.

Günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat alan hastalarda; toplam majör kanama 399 (%3.32) hastada (intrakraniyel kanama 38 hastada %0.32, gastrointestinal kanama 186 hastada (%1.57), fatal kanama 28 hastada (%0.23)), minör kanama 1,787 hastada (%14.85) ve herhangi bir kanama 1.993 hastada (%16.56)'dir.

Varfarin kullanan hastalarda; toplam majör kanama 421 (%3.57) hastada (intrakraniyel kanama 90 hastada (%0.76), gastrointestinal kanama 125 hastada (%1.07), fatal kanama 39 hastada (%0.33)), minör kanama 1,931 hastada (%16.37) ve herhangi bir kanama 2.166 hastada (%18.37) olarak tespit edilmiştir.

Majör kanama olarak tanımlama için şu kriterlerden birinin veya daha fazlasının karşılanması gereklidir: Hemoglobinde en az 20 g/l azalmaya yol açan veya en az 2 ünite tam kan veya hücre transfüzyonuna neden olan kanama.

Kritik bir alan veya organda semptomatik kanama: intraoküler, intrakraniyal, intraspinal, kompartman sendromu ile birlikte intramüsküler, retroperitoneal kanama, intraartiküler kanama veya perikardiyal kanama.

Majör kanamalar aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasını karşılıyorsa hayati tehlike yaratan kanama olarak kabul edilir:

Fatal kanama, semptomatik intrakraniyal kanama, hemoglobinde en az 50 g/l azalmaya yol açan kanama, en az 4 ünite tam kan veya hücre transfüzyonuna neden olma, intravenöz inotropik ajanların kullanılmasını gerektirecek kadar hipotansiyona yol açan kanama, cerrahi girişime ihtiyaç duyacak kanama.

Günde iki kez 110 mg veya 150 mg dabigatran eteksilata randomize edilen hastalarda, varfarin ile karşılaştırıldığında, hayati tehlike yaratan kanama ve intrakraniyel kanama riski anlamlı oranda daha düşüktür [$p<0.05$]. Dabigatran eteksilatın toplam kanama oranı da her iki doz yitiliğinde anlamlı olarak daha düşüktür. Günde iki kez dabigatran eteksilat 110 mg'a randomize edilen hastalarda, varfarin ile karşılaştırıldığında, majör kanamalar açısından anlamlı olarak daha düşük risk bulunmuştur (tehlike oranı 0.80 [$p=0.0026$]). Günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilata randomize edilen hasta grubunda, varfarin ile karşılaştırıldığında, majör GI kanama riski anlamlı olarak daha yüksektir (tehlike oranı 1.47 [$p=0.0008$]). Bu etki başlıca 75 yaş ve üzerindeki hastalarda görülmüştür.

Dabigatranın inme ve sistemik emboliyi önleme ve intraserebral hemoraji riskinin azaltılmasına yönelik klinik yararı, varfarine kıyasla, her bir alt grupta korunmuştur, örn: renal bozukluk, yaş, antiplatelet ajan veya P-gp inhibitörleri gibi birlikte kullanılan tedaviler. Belirli hasta altgrupları bir antikoagülan ile tedavi edildiğinde artmış kanama riskine sahipken, dabigatran için artmış kanama riski GI kanamaya bağlıdır, tipik olarak ta dabigatran eteksilat tedavisinin başlamasını izleyen ilk 3-6 ayda görülür.

Miyokard infarktüsü

RE-LY çalışmasında dabigatran eteksilat varfarin ile karşılaştırılmış ve yıllık miyokard infarktüs oranı %0.64'ten (varfarin) %0.82'ye (dabigatran eteksilat günde iki kez 110 mg) ve %81'e (dabigatran eteksilat günde iki kez 150 mg) yükselmiştir (Bkz. 5.1).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Önerilenden fazla dabigatran eteksilat dozlarının kullanılması, hastaların daha yüksek kanama riskine maruz kalması sonucunu getirir.

Doz aşımı şüphesi varsa, bir kanama riski olup olmadığının saptanması için koagülasyon testleri yardımcı olabilir (Bkz. 4.4 ve 5.1). Kalibre edilmiş kantitatif bir test (dTT) veya tekrarlanan dTT ölçümleri, belirli dabigatran düzeylerine ulaşma zamanının öngörülebilmesine yardımcı olur (Bkz. 5.1). Böylece, gerektiğinde, diyaliz gibi ek tedavi önlemlerinin başlatılabilir.

Aşırı antikoagülasyon PRADAXA tedavisinin kesilmesini gerektirebilir. Dabigatranın spesifik bir antidotu yoktur.

Hemorajik komplikasyonlar durumunda, tedaviye son verilmeli ve kanamanın kaynağı araştırılmalıdır. Dabigatran esas olarak böbrek yoluyla atıldığı için, yeterli bir diürez sağlanmalıdır. Doktorun vereceği karara bağlı olarak, cerrahi hemostaz ve kan hacmi replasmanı gibi uygun destekleyici tedaviler başlatılabilir.

Aktive protrombin kompleksi konsantreleri (ör: FEIBA) veya rekombinant Faktör VIIa veya koagülasyon faktörleri II, IX ve X konsantrelerinin uygulanması düşünülebilir. Bu ajanların dabigatranın antikoagülan etkisini geri çevirme konusundaki rollerini destekleyen bazı deneysel kanıtlar mevcuttur. Ancak, klinikteki yararları ve olası rebound tromboembolizm riski ile ilgili veri çok sınırlıdır. Önerilen bu geri çevirici ajanların uygulanmasından sonra koagülasyon testleri güvenilir olmaktan çıkabilir. Bu testleri dikkatli yorumlamak gereklidir. Trombositopeni durumlarında veya uzun etkili antiplatelet ilaçların kullanılması halinde, platelet konsantrelerinin uygulanması düşünülmelidir. Doktorun kararına göre tüm semptomatik tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır.

Majör kanamalarda, eğer mümkünse, koagülasyon konusunda uzman bir doktorla konsültasyon düşünülmelidir.

Proteine bağlanma düşük olduğu için dabigatran diyalize edilebilir, ancak bu yaklaşımın kullanımı konusunda klinik çalışmalarda sınırlı deneyim bulunmaktadır (Bkz. 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral direkt trombin inhibitörü
ATC Kodu: B01A E07 - dabigatran eteksilat
Etki mekanizması:

Dabigatran eteksilat, herhangi bir farmakolojik aktivite göstermeyen, küçük moleküllü bir ön ilaçtır. Oral uygulamadan sonra, dabigatran eteksilat hızla absorbe edilir ve plazma ile karaciğerde esteraz katalizli hidroliz reaksiyonu yoluyla dabigatran haline dönüştürülür. Dabigatran güçlü, yarışmacı, geri dönüşümlü, direkt bir trombin inhibitörüdür ve plazmada bulunan esas aktif maddedir.

Trombin (serin proteaz) koagülasyon süreci sırasında fibrinojenin fibrin haline dönüşmesini sağladığı için, bu maddenin inhibisyonu trombus oluşmasını engeller. Dabigatran aynı zamanda,

serbest trombin, fibrine bağı trombin ve trombin-indüksiyonlu trombosit agregasyonunu da inhibe etmektedir.

Çeşitli hayvan tromboz modellerinde *in-vivo* ve *ex-vivo* olarak, intravenöz uygulamadan sonra dabigatranın ve oral uygulamadan sonra dabigatran eteksilatın antitrombotik etkinlik ve antikoagülan aktivite gösterdikleri ortaya konulmuştur.

Plazma dabigatran konsantrasyonları ve antikoagülan etkinin derecesi arasında sıkı bir korelasyon olduğu, Faz II çalışmalarla gösterilmiştir. Dabigatran trombin zamanını (TT), ECT ve aPPT'yi uzatır.

Kalibre edilmiş dilüe TT (dTT) testi, beklenen dabigatran plazma konsantrasyonları ile ilişkilendirilebilecek bir dabigatran plazma konsantrasyonu tahmini yapılabilmesini sağlar.

ECT, direkt trombin inhibitörlerinin aktivitelerinin direkt ölçümünü sağlar.

aPTT testi yaygın olarak mevcuttur ve dabigatran ile elde edilen antikoagülasyon yoğunluğunun yaklaşık olarak ölçülmesini sağlar. Bununla birlikte aPTT testinin duyarlılığı sınırlıdır ve özellikle dabigatranın yüksek plazma konsantrasyonlarında, antikoagülan etkinin miktarının kesin olarak belirlenmesi için uygun değildir. Yüksek çıkan aPTT değerleri dikkatli yorumlanmalıdır.

Genelde, antikoagülan etki ile ilgili bu ölçümlerin dabigatran düzeylerini yansıttığı ve kanama riskinin değerlendirilmesi için yol gösterici olabileceği düşünülebilir. Yani, dabigatran çukur düzeylerinin veya çukurda ölçülen aPTT gibi bir koagülasyon testinin 90. persantilin üzerinde olması yüksek kanama riski olarak kabul edilir.

VTE'nin önlenmesi:

220 mg dabigatran eteksilat uygulamasından iki saat sonra ölçülen dabigatran kararlı durum (3. günden sonra) geometrik ortalama pik plazma konsantrasyonu; 35.2-162 ng/ml aralığında (25.-75. yüzde aralığında) ve 70.8 ng/ml bulunmuştur Dabigatranın geometrik ortalama çukur konsantrasyonu, doz aralığının sonunda (yani 220 mg dabigatran dozundan 24 saat sonra) ölçülmüş ve 13.0-35.7 ng/ml (25.-75. yüzde aralığında) arasında olmak üzere ortalama 22.0 ng/ml bulunmuştur.

Diz replasman veya kalça replasman cerrahisi sonrasında VTE'lerin önlenmesi amacı ile günde bir kez 220 mg dabigatran eteksilat verilen hastalarda;

- Dabigatran plazma konsantrasyonlarının çukurda (önceki dozdan 20-28 saat sonra) ölçülen 90. persentili 67 ng/ml'dir (Bkz. 4.4 ve 4.9)
- aPTT'nin çukurda (önceki dozdan 20-28 saat sonra) ölçülen 90. persentili 51 saniyedir ve normalin üst sınırının 1.3 katıdır.

Diz replasman veya kalça replasman cerrahisi sonrasında VTE'lerin önlenmesi amacı ile günde bir kez 220 mg dabigatran eteksilat verilen hastalarda ECT ölçülmemiştir.

Bir ya da daha fazla risk faktörüne sahip, non-valvüler atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi:

Günde iki kez uygulanan 150 mg dabigatran eteksilat uygulamasından iki saat sonra ölçülen dabigatran kararlı durum geometrik ortalama pik plazma konsantrasyonu 117-275 ng/ml aralığında (25.-75. yüzde aralığında) ve 175 ng/ml bulunmuştur. Dabigatranın geometrik ortalama çukur konsantrasyonu, sabah çukurda, doz intervalinin sonunda (yani 150 mg dabigatran akşam dozundan 12 saat sonra) ölçülmüş ve 61.0-143 ng/ml (25.-75. yüzde aralığında) arasında olmak üzere ortalama 91.0 ng/ml bulunmuştur.

Atriyal nonvalvüler fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi için günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat uygulanan hastalarda,

- Çukurda (önceki dozdan 10-16 saat sonra) ölçülen dabigatran plazma konsantrasyonlarının 90. persentili yaklaşık 200 ng/ml'dir.
- Çukurda ölçülen (önceki dozdan 10-16 saat sonra) ECT, gözlenen 90. persentilde 103 saniye süreli ECT uzamasını referans alan normalin üst sınırını yaklaşık 3 kat arttırmıştır.
- Çukurda ölçülen (önceki dozdan 10-16 saat sonra) ve normalin üst sınırının 2 katından fazla olan aPTT oranı (aPTT uzaması yaklaşık 80 saniyedir), gözlemlerin 90. persentilini yansıtır.

Majör eklem replasmanı cerrahisinden sonra venöz tromboembolinin profilaksisi için yapılan klinik çalışmalar:

İki büyük, randomize, paralel gruplu, çift-kör, doz doğrulama araştırmasında elektif majör ortopedik cerrahi (biri diz replasman cerrahisi ve biri kalça replasman cerrahisi) uygulanan hastalara, cerrahiden sonraki 1-4 saat içinde 75 mg ya da 110 mg PRADAXA, daha sonra da hemostazın sağlanmış olması kaydıyla, günde bir kez 150 ya da 220 mg'lık dozlar izledi. Diğer gruba ise cerrahi girişimin yapılacağı gün, operasyondan önce ve daha sonra her gün olmak üzere 40 mg enoksaparin uygulandı. Tedavi süresi RE-MODEL araştırmasında (diz replasmanı) 6-10 gün, RE-NOVATE araştırmasında (kalça replasmanı) 28 - 35 gün idi. Toplam olarak, sırasıyla 2076 (diz) ve 3494 (kalça) hasta tedavi edildi.

Toplam VTE'lerin (PE, proksimal ve distal DVT, rutin venografi ile tespit edilmiş semptomatik veya asemptomatik olaylar dahil) bütünü ve tüm nedenlerle ortaya çıkan mortalite, her iki çalışmanın da primer son noktalarını oluşturmuştur. Toplam majör VTE'lerin (PE, proksimal DVT, rutin venografi ile tespit edilmiş semptomatik veya asemptomatik olaylar dahil) bütünü ve VTE'e ile ilişkili mortalite sekonder son noktayı oluşturur ve klinik durumu göstermek açısından daha uygun olduğu kabul edilir.

Her iki çalışmanın da sonuçları, PRADAXA 220 mg ve 150 mg'm antitrombotik etkisinin, toplam VTE ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından, enoksaparinle kıyaslandığında, istatistiksel olarak daha aşağı olmadığını göstermiştir. 150 mg doz için majör VTE ve VTE ile ilişkili mortalite insidansının nokta tahmini, enoksaparine göre hafif ölçüde daha kötüydü (tablo 4). 220 mg doz ile majör VTE'nin nokta tahmininin enoksaparine göre hafifçe daha iyi olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir (tablo 4).

Klinik çalışmalar ortalama >65 yaşındaki bir hasta grubu ile yürütülmüştür.

Etkililik ve güvenilirlik verileri için yapılan faz 3 klinik çalışmalarında erkek ve kadınlar arasında bir fark görülmemiştir.

RE-MODEL ve RE-NOVATE çalışmasındaki (5,539 hasta tedavi edilmiştir) hastaların %51'i eş zamanlı hipertansiyon, %9'u diyabet, %9'u koroner arter hastalığından şikayetçiydi ve %20'nin

venöz yetmezlik öyküsü mevcuttu. Bu hastalıkların hiç biri dabigatranın VTE'yi önlemesi üzerine veya kanama oranları üzerine bir etki göstermemiştir.

Majör VTE ve VTE ile ilişkili mortalite son noktalarına ait veriler, primer etkililik son noktası yönünden homojendir ve tablo 4'te gösterilmiştir.

Toplam VTE ile tüm nedenlere bağlı mortalite son noktaları tablo 5'te gösterilmiştir.

Majör olduğuna karar verilmiş kanama son noktaları verileri aşağıda tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 4: RE-MODEL ve RE-NOVATE ortopedik cerrahi çalışmalarında tedavi boyunca görülen majör VTE ve VTE ile ilişkili mortalitenin analizi

Çalışma	Dabigatran eteksilat günde bir kez 220 mg	Dabigatran eteksilat günde bir kez 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kalça)			
N	909	888	917
İnsidans (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Enoksaparine göre risk oranı	0.78	1.09	
%95 GA	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (diz) [†]			
N	506	527	511
İnsidans (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Enoksaparine kıyasla risk oranı	0.73	1.08	
%95 GA	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

GA: güven aralığı

Tablo 5: RE-MODEL ve RE-NOVATE ortopedik cerrahi çalışmalarında tedavi boyunca görülen total VTE ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin analizi

Çalışma	Dabigatran eteksilat günde bir kez 220 mg	Dabigatran eteksilat günde bir kez 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kalça)			
N	880	874	897
İnsidans (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Enoksaparine kıyasla risk oranı	0.9	1.28	
%95 GA	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (diz)			
N	503	576	512
İnsidans (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Enoksaparine kıyasla risk oranı	0.97	1.07	
%95 GA	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

GA: güven aralığı

Tablo 6: RE-MODEL VE RE-NOVATE çalışmalarında tedaviye göre majör kanama olayları (MKO)

Çalışma	Dabigatran eteksilat günde bir kez 220 mg	Dabigatran eteksilat günde bir kez 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kalça)			
tedavi edilen hasta(N)	1146	1163	1154
MKO sayısı (%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (diz)			
tedavi edilen hasta(N)	679	703	694
MKO sayısı (%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Bir ya da daha fazla risk faktörüne sahip, non-valvuler atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi:

Dabigatran eteksilatın etkinliğine yönelik klinik kanıtlar RE-LY (Uzun dönemli antikoagülan tedavinin randomize değerlendirmesi / Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) çalışmasından gelmektedir. Bu çalışma, orta ile yüksek derecede inme ya da sistemik embolizm riski taşıyan atriyal fibrilasyonlu hastalarda körlemeli iki dabigatran eteksilat dozu (110 mg bid ve 150 mg bid) ile açık tasarımlı varfarinin karşılaştırıldığı, çok-merkezli, çok-uluslu, randomize, paralel gruplu bir çalışmaydı. Bu çalışmadaki primer amaç, bütünsel sonlanım noktası olan inme ve sistemik embolik olayların ortaya çıkışını azaltmada dabigatranın varfarinden aşağıda olup olmadığının belirlenmesiydi. İstatistiksel üstünlük de analiz edilmiştir.

RE-LY çalışmasında, ortalama yaşı 71.5 ve ortalama CHADS₂ skoru 2.1 olan, toplam 18,113 hasta randomize edildi. Hasta popülasyonunun %64'ü erkek, %70'i beyaz, ve %16'sı Asyalıydı. Varfarine randomize edilen hastalarda, ortalama terapötik aralık zamanı (TTR) (INR 2-3) %64.4 (medyan TTR %67) olmuştur.

Bu çalışmada, günde iki kez 110 mg dozda uygulanan dabigatran eteksilatın, atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde varfarinden aşağı olmadığı ve intraserebral hemoraji, total kanama riski ve major kanama riskinin daha düşük olduğu ortaya konuldu. Günde iki kez 150 mg doz, iskemik ve hemorajik inme, vasküler ölüm, intraserebral hemoraji ve total kanama riskini varfarine kıyasla anlamlı olarak azaltmaktadır. Bu dozda majör kanama oranları varfarin ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Miyokard infarktüs riski, varfarin ile karşılaştırıldığında, günde iki kez 110 ve 150 mg uygulanması ile hafif oranda artar (zarar oranı sırası ile, 1.29; p=0.0929 ve zarar oranı 1.27; p=0.1240). INR izlenmesi daha iyi yapıldıkça, dabigatran eteksilatın gözlenen yararları varfarine göre azalır.

Genel popülasyondaki temel sonuçlar, Tablo 7-9'da verilmektedir:

Tablo 7: RE-LY’da çalışma dönemi boyunca ilk inme ya da sistemik embolizm (primer sonlanım noktası) ortaya çıkışının analizi

	Dabigatran eteksilat 110 mg günde iki kez	Dabigatran eteksilat 150 mg günde iki kez	Varfarin
Randomize edilen gönüllüler	6,015	6,076	6,022
İnme ve/veya sistemik embolizm			
İnsidans(%)	183 (1.54)	134 (1.11)	202 (1.71)
Varfarine kıyasla tehlike oranı(%95 GA)	0.90 (0.74, 1.10)	0.65 (0.52, 0.81)	
P değeri üstünlüğü	P=0.2943	P=0.0001	

%: yıllık olay oranıdır

GA: güven aralığı

Tablo 8: RE-LY’da çalışma dönemi boyunca ilk iskemik ya da hemorajik inme ortaya çıkışının analizi

	Dabigatran eteksilat 110 mg günde iki kez	Dabigatran eteksilat 150 mg günde iki kez	Varfarin
Randomize edilen olgular	6,015	6,076	6022
İnme			
İnsidanslar (%)	171 (1.44)	122 (1.01)	186 (1.58)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
p değeri	0.3828	0.0001	
Sistemik embolizm			
İnsidanslar (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
p değeri	0.3099	0.1582	
İskemik inme			
İnsidanslar (%)	152 (1.28)	103 (0.86)	134 (1.14)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	1.13 (0.89, 1.42)	0.75 (0.58, 0.97)	
p değeri	0.3139	0.0296	
Hemorajik inme			
İnsidanslar (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
p değeri	< 0.001	< 0.001	

%: yıllık olay oranıdır. GA: Güven aralığı

Tablo 9: RE-LY’da çalışma dönemi boyunca tüm nedenler ya da kardiyovasküler sağkalım analizi

	Dabigatran eteksilat 110 mg günde iki kez	Dabigatran eteksilat 150 mg günde iki kez	Varfarin
Randomize edilen olgular	6015	6076	6022
Tüm nedenlere bağlı mortalite			
İnsidanslar (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	0.91(0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
p değeri	0.1308	0.0517	
Vasküler mortalite			
İnsidanslar (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	0.90 (0.79, 1.06)	0.85 (0.72,0.99)	
p değeri	0.2081	0.0430	

/: yıllık olay oranıdır

GA: Güven aralığı

Tablo 10-11, ilgili altgruplarda primer etkililik ve güvenlilik son noktası sonuçlarını gösterir.

İnme ve sistemik emboli primer son noktaları için (yaş, ağırlık, cinsiyet, renal fonksiyon, etnisite vb), varfarine kıyasla, farklı bir hiç bir risk altındaki altgrup tanımlanmamıştır.

Tablo 10: İnme ve sistemik embolizm altgruplarına göre tehlike oranı ve %95 GA

Son nokta	Varfarine kıyasla günde iki kez 110 mg dabigatran eteksilat	Varfarine kıyasla günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat
Yaş		
<65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
65≤ ve <75	0.87 (0.62, 1.20)	0.68 (0.47, 0.96)
≥75	0.88 (0.66, 1.17)	0.67 (0.49, 0.90)
≥80	0.68 (0.44, 1.05)	0.65 (0.43, 1.00)
CrCL (ml/dk)		
30≤ ve <50	0.89 (0.61, 1.31)	0.47 (0.30, 0.74)
50≤ ve <80	0.91 (0.68, 1.20)	0.65 (0.47, 0.88)
≥80	0.83 (0.52, 1.32)	0.71 (0.44, 1.15)

Majör kanamaların primer güvenlilik son noktası için tedavi etkisi ve yaş arasında bir etkileşim vardır. Varfarin ile karşılaştırıldığında, dabigatranın relatif kanama riski yaş ile artar. 75 yaş ve üzerindeki hastalarda relatif risk en yüksek düzeydedir. Antiplatelet ASA veya klopidogrel’in eş zamanlı kullanımı, major kanama olayı oranlarını, hem dabigatran eteksilat ile hem de varfarin ile, yaklaşık iki kat artırır. Renal fonksiyonlar ve CHADS2 skoru alt grupları ile tedavi etkisi arasında anlamlı bir etkileşim yoktur.

Tablo 11: Altgruplara göre majör kanamalar için tehlike oranı ve %95 GA

Son nokta	Varfarine kıyasla günde iki kez 110 mg dabigatran eteksilat	Varfarine kıyasla günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat
Yaş		
<65	0.33 (0.19, 0.59)	0.36 (0.21, 0.62)
65≤ ve <75	0.70 (0.56, 0.89)	0.80 (0.64, 1.00)
≥75	1.01 (0.83, 1.23)	1.18 (0.98, 1.43)
≥80	1.12 (0.84, 1.49)	1.35 (1.03, 1.77)
CrCL (ml/dk)		
30≤ ve <50	1.00 (0.77, 1.29)	0.94 (0.72, 1.21)
50≤ ve <80	0.76 (0.61, 0.93)	0.89 (0.73, 1.08)
≥80	0.59 (0.43, 0.82)	0.84 (0.62, 1.13)
ASA kullanılması	0.85 (0.68, 1.05)	0.92 (0.75, 1.14)
Klopidogrel kullanılması	0.88 (0.56, 1.37)	0.95 (0.62, 1.46)

GA: güven aralığı

Pediyatrik popülasyon: Avrupa İlaç Ajansı, belirlenmiş endikasyonda tromboembolik olayların engellenmesi amacı ile pediyatrik popülasyonda PRADAXA ile yapılan tüm çalışmaların sonuçlarının verilmesi zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

Etnik köken;

Kafkasyalı, Afrika kökenli Amerikalı, İspanyol kökenli, Japon veya Çinli hastalar arasında klinik önemi olan herhangi bir etnik farklılık gözlenmemiştir.

Prostetik kalp kapağı olan hastalarda tromboembolizmin önlenmesi için yapılan klinik çalışmalar:

Bir Faz II çalışmasında, yakın tarihte mekanik kalp kapağı replasman ameliyatı geçiren (yani halen hastanede olan) ve bu ameliyatı geçireli 3 aydan daha fazla zaman geçen toplam 252 hastada dabigatran eteksilat ve varfarin araştırılmıştır. Varfarine göre dabigatran eteksilat ile daha fazla tromboembolik olay (başlıca, inme ve semptomatik/aseptomatik prostatik kapak trombozları) ve daha fazla kanama olayı gözlenmiştir. Post operatif erken dönem hastalarında, özellikle kalp kapağı replasman tedavisinden sonra, dabigatran eteksilata erken başlayan (yani 3.gün) hastalarda, majör kanama, asıl olarak, hemorajik prekardiyal effüzyon şeklinde ortaya çıkmıştır (Bkz. 4.3).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Oral uygulama sonrasında dabigatran eteksilat hızla ve tamamen plazmadaki aktif formu dabigatrana dönüşür. Ön ilaç dabigatran eteksilatın esteraz tarafından katalizlenerek hidrolizle aktif dabigatrana dönüştürülmesi asıl metabolik reaksiyondur. PRADAXA'nın oral uygulanmasından sonra dabigatranın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 6.5'dur.

Sağlıklı gönüllülerde oral PRADAXA uygulamasından sonra, dabigatranın plazmadaki farmakokinetik profili, plazma konsantrasyonlarında hızlı bir artış ve doruk konsantrasyona (C_{maks}) uygulama sonrası 0.5 ve 2.0 saat içinde ulaşılmasıyla karakterizedir.

Emilim:

Dabigatran eteksilatin cerrahi girişimden 1-3 saat sonraki post-operatif absorpsiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek pik plazma konsantrasyonları göstermeyen düz bir plazma konsantrasyon-zaman profili elde edilmiş, sağlıklı gönüllülerdekine kıyasla daha yavaş bir absorpsiyon olduğu ortaya konulmuştur. Pik plazma konsantrasyonlarına, uygulamadan 6 saat sonra, ulaşılmıştır. Etkileyen faktörler, anestezi, gastrointestinal parezi ve cerrahi etkiler gibi katkıda bulunan faktörler dolayısıyla, hastaların bir bölümünde oral ilaç formülasyonundan bağımsız nedenlerdir. Daha sonraki bir çalışmada, yavaş ve gecikmiş absorpsiyonun genellikle operasyonun ilk günü mevcut olduğu gösterilmiştir. Daha sonraki günlerde dabigatran absorpsiyonu hızlı olmuş ve pik plazma konsantrasyonlarına ilaç uygulamasından 2 saat sonra ulaşılmıştır.

Yiyecekler dabigatran eteksilatin biyoyararlanımını etkilemez ancak pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanını 2 saat kadar geciktirir.

Pelletler hidrokispropil metil sellüloz (HPMC) kapsül kabuğu olmaksızın alındığında oral biyoyararlanım, referans kapsül formülasyonuna kıyasla %75 artabilir. Bu nedenle, klinik kullanımda, dabigatran eteksilat biyoyararlanımının arzu edilmeyen şekilde artışından kaçınmak için, HPMC kapsüllerin bütünlüğü her zaman için korunmalıdır. Hastalar, kapsülleri açmamaları ve kapsül içeriğini boşaltarak kullanmamaları (örn. yiyecek ve içeceklere katarak kullanılmamalıdır) konusunda uyarılmalıdır (Bkz. 4.2).

Dağılım:

Dabigatranın insan plazma proteinlerine konsantrasyondan bağımsız olarak, düşük oranda (%34-35) bağlandığı gözlenmiştir. Dabigatranın 60–70 l düzeyindeki dağılım hacmi, total vücut hacminden fazladır. Bu durum dabigatranın dokulara orta derecede dağıldığını göstermektedir.

C_{maks} ve plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) doz ile orantılıdır. Dabigatranın plazma konsantrasyonları sağlıklı yaşlı kişilerde biekspansiyonel azalma gösterir ve ortalama terminal yarı ömür yaklaşık 11 saattir. Tekrarlı dozlardan sonra, 12-14 saat civarında bir terminal yarı-ömür gözlenir. Yarı ömür dozdan bağımsızdır. Ancak, aşağıda Tablo 12'de gösterildiği gibi, böbrek fonksiyonları bozulmuş ise, yarı-ömür uzamaktadır.

Biyotransformasyon:

Dabigatran metabolizması ve atılımı, sağlıklı erkek gönüllülerde tek intravenöz radyoşaretli dabigatran dozunu takiben incelenmiştir. İntravenöz bir dozdan sonra, dabigatran kökenli radyoaktivite esas olarak idrar ile elimine edilmiştir (%85). Fekal atılım uygulanan dozun %6'sından sorumludur. Uygulama sonrası 168. saatte geri kazanılan total radyoaktivite, uygulanan dozun %88 – 94'ü aralığındadır. Dabigatran konjugasyona maruz kalarak, farmakolojik olarak aktif açilglukuronidler oluşturur. Dört pozisyonel izomer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-açilglukuronid bulunur. Bunların her biri plazmadaki total dabigatranın %10'undan azını oluşturur. Eser miktarlardaki diğer metabolitler, sadece son derecede hassas analitik metodlar ile saptanabilir niteliktedir.

Eliminasyon:

Dabigatran esas olarak idrarla değişmemiş halde elimine edilir; eliminasyon hızı glomerüler filtrasyon hızına karşılık gelecek şekilde, yaklaşık 100 ml/dk'dır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Faz 1 çalışmalarında orta derecede böbrek yetmezliği (CrCL 30-50 ml/dk) olan gönüllülerde oral dabigatran eteksilat uygulamasından sonraki dabigatran maruziyeti (EAA), böbrek yetmezliği olmayanlardankinden yaklaşık 2.7 kat daha yüksektir.

Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL 10-30 ml/dk) olan az sayıdaki gönüllüde dabigatran maruziyeti (EAA), böbrek yetmezliği olmayan bir popülasyonda gözlenenenden yaklaşık 6 kat daha yüksek ve yarı ömür 2 kat daha uzundur (Bkz. 4.2, 4.3 ve 4.4).

Tablo 12: Sağlıklı gönüllülerde ve böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda total dabigatran yarılanma ömrü

Glomerüler filtrasyon hızı(CrCL)[ml/dk]	Yarılanma ömrü(saat) Geometrik ortalama (% geometrik varyasyon sabiti; aralık)
≥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)

Hemodiyaliz ile dabigatran eliminasyonu atrial yetmezliği olmayan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan 7 hastada incelenmiştir. Diyaliz, 700 ml/dk diyalizat akım hızında, 4 saat süre ile ve 200 ml/dk veya 350-390 ml/dk kan akım hızında yapılmıştır. Sonuç olarak dabigatran konsantrasyonlarının sırası ile %50-%60'ı uzaklaştırılmıştır. Diyaliz ile temizlenen ilaç miktarı, 300 ml/dk'a kadar, kanı akım hızı ile orantılıdır. Dabigatranın antikoagülan etkisi azalan plazma konsantrasyonları ile düşmüştür ve PK/PD ilişkisi işleminden etkilenmemiştir.

RE-LY'de medyan CrCL 68.4 ml/dk'dır. Çalışmadaki hastaların hemen yarısı (%45.8'i) için CrCL değerleri >50-<80'dir. Orta derecede renal bozukluğu olan kişilerde (CrCL 30-50 ml/dk), renal bozukluğu olmayan kişilere (CrCL ≥80 ml/dk) göre dozlama öncesi ve sonrasında dabigatran plazma konsantrasyonları sırası ile 2.29 ve 1.81 kat fazladır.

Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh B) olan 12 olguda, 12 kontrole kıyasla sistemik dabigatran temasında bir değişiklik görülmemiştir (Bkz. 4.2, 4.4).

Yaşlılar:

Yaşlı gönüllülerde yürütülen spesifik Faz 1 farmakokinetik çalışmalarda, genç olgulara kıyasla EAA'da %40 ile 60, ve C_{maks} 'ta %25'in üzerinde bir artış olduğu gösterilmiştir.

Yaşın sistemik dabigatran maruziyeti üzerindeki etkisi RE-LY çalışmasında doğrulanmıştır; Çukur konsantrasyonlar, 65 ile 75 yaş arasındaki gönüllülere kıyasla, ≥75 yaşındakilerde %31 civarında daha yüksek, ve 65 yaşın altındaki kişilerde %22 civarında daha düşüktür (Bkz. 4.2, 4.4).

Vücut ağırlığı:

Dabigatran çukur konsantrasyonları vücut ağırlığı >100 kg olan hastalarda, 50 – 100 kg olanlara kıyasla, %20 civarında daha düşüktür. Gönüllülerin büyük çoğunluğu (%80.8) ≥50 kg ile <100

kg kategorisi içindedir ve belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Vücut ağırlığı <50 kg olan hastalar için kısıtlı klinik veri mevcuttur.

Cinsiyet:

VTE'den primer korunma çalışmalarında kadın hastalardaki ilaç maruziyeti %40 ile %50 civarında daha yüksek bulunmuştur.

Atriyal fibrilasyonlu hastalar arasında kadınlar ortalama olarak %30 daha yüksek çukur ve doz sonrası konsantrasyonlara sahiptiler. Doz ayarlaması önerilmez (Bkz 4.2).

Etnik köken:

Beyaz ırk, Afrika orijinli amerikalı, ispanyol orijinli, japon veya çinli hastalar arasında dabigatran farmakokinetiği ve farmakodinamiği açısından, klinik olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır.

Farmakokinetik etkileşimler

Bir ön ilaç olan dabigatran eteksilat (dabigatran değil) dışarı akım taşıyıcısı P-glikoprotein (P-gp) bir substratıdır. Bu nedenle, P-gp taşıyıcı inhibitörleri (amiodaron, verapamil, klaritromisin, kinidin ve ketokanazol) ve indükleyicileriyle (rifampisin) birlikte uygulama araştırılmıştır (Bkz 4.2, 4.4 ve 4.5).

In vitro etkileşim çalışmalarında sitokrom P450'de herhangi bir inhibisyon ya da indüksiyon görülmemiştir. Bu durum sağlıklı gönüllülerdeki *in vivo* çalışmalar ile doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda dabigatran eteksilat ile aşağıdaki ilaçlar arasında herhangi bir etkileşim görülmemiştir; atorvastatin (CYP3A4), digoksin (P-gp taşıyıcısı etkileşimi) ve diklofenak (CYP2C9).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite konvansiyonel çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında gözlenen etkiler dabigatranın abartılmış farmakodinamik etkilerine bağlıdır.

Dişi fertilesi üzerinde gözlenen bir etki, 70 mg/kg dozda (hastalardaki plazma maruziyetinin 5 katı) implantasyonda azalma ve pre-implantasyonda kayıp oranında artma şeklinde kendini göstermiştir. Annelere toksik olan dozlarda (hastalardaki plazma maruziyetinin 5-10 katı) tavşan ve sıçanlarda fetal vücut ağırlığında azalma ve fetal varyasyonlarda artış gözlenmiştir. Pre- ve post natal çalışmada, annelere toksik olan dozlarda (hastalardaki plazma maruziyetinin 4 katına karşılık gelir) fetal mortalite artışı gözlenmiştir.

Sıçanlar ve farelerde yürütülen yaşam-boyu toksikoloji çalışmalarında, maksimum 200 mg/kg dabigatran dozlarına kadar tümörjenik potansiyel belirtisi bulunmamaktaydı.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Tartarik asit
Arap zamkı
Hipromelloz
Dimetikon 350
Talk
Hidroksipropil selüloz

Kapsül kabuğu

Carragenan
Potasyum klorür
Titanyum dioksit (E171)
Gün batımı sarısı (E110)
Indigo Carmin (E 132)
Hipromelloz
Saf su

Siyah baskı mürekkebi

Şellak
N-bütül alkol
İzopropil alkol
Endüstriyel metillenmiş alkol
Siyah demir oksit (E172)
Saf su
Propilen glikol

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için, orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her alüminyum blister şeridinde 10 sert kapsül.
1 ya da 6 blister şeridi içeren karton kutular (10 ya da 60 sert kapsül içeren).

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir önlem gerekmemektedir.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

Tüm ambalaj büyüklükleri piyasada olmayabilir.

PRADAXA kapsüller blisterden alınırken şunlara dikkat edilmelidir:

- Kapsül, blisterin altındaki tabaka soyularak kapsül oyuğundan alınmalıdır.
- Kapsül, üzerine bastırılarak çıkarılmaya çalışılmamalıdır.
- Blisterin altındaki tabaka sadece kapsül kullanılacağı zaman soyulmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad., USO Center
No: 245, K: 13-14
34398 - Maslak, İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

131/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.03.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ