

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRADAXA® 75 mg sert kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her kapsül; 75 mg dabigatran eteksilat (mesilat şeklinde) içermektedir.

#### Yardımcı madde(ler):

Gün batımı sarısı (E 110) 0.002 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1 bölümüne bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Kapak kısmı opak, açık mavi ve gövdesi opak, krem rengi 2 numaralı, sarımsak pelletlerle doldurulmuş baskılı kapsüllerdir. Kapakta Boehringer Ingelheim firma sembolü ve gövdede "R75" baskı mevcuttur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

PRADAXA 75 mg elektif total kalça replasman cerrahisi ya da total diz replasman cerrahisi geçiren erişkin hastalarda venöz tromboembolik olayların primer önlenmesinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Diz replasman cerrahisinden sonra VTE'nin önlenmesi:

Önerilen PRADAXA dozu, oral yoldan 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 bir kapsül (110 mg) ile başlatılmalı ve daha sonra toplam 10 gün süreyle günde bir kez 2 kapsül ile sürdürülmelidir. Eğer hemostaz sağlanmamış ise, tedavinin başlatılması ertelenmelidir. Tedavinin cerrahi girişim günü başlamadığı durumlarda, tedavi günde bir kez 2 kapsül ile başlatılmalıdır.

Kalça replasman cerrahisinden sonra VTE'nin önlenmesi:

Önerilen PRADAXA dozu, oral yoldan 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 bir kapsül (110 mg) ile başlatılmalı ve daha sonra toplam 28 – 35 gün süreyle günde bir kez 2 kapsül ile sürdürülmelidir. Eğer hemostaz sağlanmamış 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 (P-gp) inhibitörlerinin (amiodaron, kinidin ya da verapamil) eş zamanlı 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):  
$$\frac{(140 - \text{yaş}[\text{yıl}]) \times \text{vücut ağırlığı} [\text{kg}] (\text{eğer kadınsa } \times 0.85)}{72 \times \text{serum kreatinin} [\text{mg/dl}]}$$

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

#### **Uygulama şekli (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'dır (Bkz. 4.4, 5.1).

##### **Karaciğer yetmezliği (VTE'nin önlenmesi):**

Karaciğer enzimlerinde Normal Üst Sınır (NÜS) değerlerinde >2 yükselme görülen hastalar, elektif kalça ya da diz replasman cerrahisinden sonra venöz tromboembolik olayların önlenmesinin incelendiği klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu hasta alt grubunda tedavi deneyimi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda PRADAXA kullanımı önerilmemektedir (Bkz. 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 dikkatle tedavi edilmelidir. Önerilen doz, günde bir kez 75 mg'lık iki kapsül şeklinde alınan 150 mg'dır ( Bkz. 4.4 ve 5.1).

Yaşlı hastalarda (>75 yaş) renal bozukluk sık görüldüğü için PRADAXA ile tedaviye başlamadan önce CrCL hesaplanması yoluyla ile renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (CrCL <30 ml/dk) tedavi başlanmamalıdır. Hasta halen PRADAXA kullanıyorsa, renal fonksiyonlarda azalma veya bozulma olabileceği düşünülen belirli klinik durumlarda da (hipovolemi, dehidratasyon, belirli komedikasyonlar v.b. 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 (P-gp) inhibitörlerinin (amiodaron, kinidin ya da verapamil) eşzamanlı kullanımı (VTE'nin önlenmesi):

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

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

**Diğer tedavilere geçiş (VTE'nin önlenmesi):**

PRADAXA tedavisinden parenteral antikoagülanlara geçiş:

PRADAXA 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 olmamış 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.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl < 30 ml/dk) (Bkz. 4.2),
- Aktif, klinik olarak anlamlı kanama,
- Majör kanama riski olan lezyon veya durumlar (Ör: mevcut veya yakın zamanda ortaya çıkmış gastrointestinal ülserasyon, kanama riski yüksek malign neoplazmların varlığı, yakın tarihte geçirilmiş beyin veya spinal yaralanmalar, yakın zamandaki beyin, spinal veya oftalmik cerrahi, yakın tarihte görülmüş intrakraniyel hemoraji, bilinen veya şüphe edilen özefagus varisleri, arteriyovenöz malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal veya intraserebral vasküler anomaliler)
- Herhangi bir diğer antikoagülan ajanla eşzamanlı tedavi (Ör: Antikoagülan tedaviden PRADAXA tedavisine veya PRADAXA tedavisinden antikoagülan tedavisine geçildiği (Bkz. 4.2) durumlar veya santral venöz kateter veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda UFH kullanılan durumlar (Bkz. 4.5) hariç olmak üzere, fraksiyone olmamış heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin gibi), heparin türevleri (fondaparinux gibi), 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 enzimlerinde Normal Üst Sınır (NÜS) değerlerinde >2 yükselme görülen hastalar, elektif kalça ya da diz replasman cerrahisinden sonra VTE'den korunmanın incelendiği kontrollü klinik araştırmalara dahil edilmemiştir. Bu hasta alt grubunda tedavi deneyimi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu grupta PRADAXA kullanımı önerilmemektedir.

Hemorajik risk:

Bütün antikoagülanlar ile olduğu gibi, PRADAXA kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda ve platelet agregasyonunu inhibe ederek homeostazi etkileyen ilaçlarla eş zamanlı kullanım durumlarında dikkatle kullanılmalıdır. 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),  $\geq 75$  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).

Asetil salisilik asit, klopidogrel veya nonsteroidal antiinflamatuvar kullanımı, özefajit, gastrit veya gastroözefajiyal reflü varlığı gastrointestinal kanama riskini artırır. 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 belirtilerinin saptanabilmesi açısından yakın klinik gözlem önerilmektedir (Bkz. 5.1).

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

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

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 değerlendirmesi 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 aşırı

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)	
dTT [ng/ml]	>67
ECT [normalin üst sınır değerinin x-katı]	Veri yoktur
aPTT [normalin üst sınır değerinin x-katı]	>1.3
INR	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 (b 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).

P-gp indükleyicileriyle etkileşim:

PRADAXA ile, rifampisin, 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. Girişimin aciliyetine karşılık kanama riski değerlendirilmelidir.

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 dozunun uygulanmasından 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.

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 arttıracak aşağıdaki ilaçlar ile ilgili ya hiç deneyim yoktur ya da deneyim sınırlıdır: Fraksiyone olmamış heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) ve heparin türevleri (Fondaparinux, 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)).

UFH, patent santral venöz veya arteriyel kateter yolunun açık kalması için gerekli dozlarda kullanılabilir (Bkz.4.3)

Klopidogrel: Bir Faz I çalışmada 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).

Asetilsalisilik asit (ASA): Dabigatran eteksilat ile ASA'nın birlikte uygulanmasının 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 uygulanmasının kanama riskini %12'den sırası ile %18'e 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 yapmadıkları gösterilmiştir. Kronik kullanım ile NSAEİ'ler kanama riskini hem dabigatran eteksilat ile hem de varfarin ile yaklaşık %50 oranında arttırmıştır. Dolayısı ile kanama riskine bağlı olarak, özellikle eliminasyon yarılanma ömürleri 12 saatin üzerinde olan NSAEİ kullanan hastaların kanama bulguları açısından yakından izlenmeleri önerilmektedir (Bkz. 4.4).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH): Enoksaparin gibi DMAH'lerin dabigatran eteksilat ile birlikte kullanılmaları 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 düşüktür. 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, ketokanazol ve klaritromisin gibi) ile birlikte kullanılmasının dabigatranın plazma konsantrasyonunun artmasına yol açması beklenir.

Başka türlü özel bir açıklama bulunmuyorsa, dabigatranın P-gp inhibitörleri ile birlikte kullanıldığı durumlarda kanama ve anemi belirtileri açısından yakın klinik gözlem gereklidir. Artmış dabigatran maruziyetine bağlı olarak kanama riski artan hastaları tespit etmek için bir koagülasyon testi yardımcı olabilir (Bkz.4.2, 4.4, 5.1).

Sistemik ketokanazol, siklosporin, itrakonazol ve takrolimus kontrendikedir (Bkz.4.3). Diğer güçlü P-gp inhibitörleri ile birlikte uygulamada dikkatli olunmalıdır (Ör; amiodaron, kinidin veya verapamil) (Bkz.4.2 ve 4.4).



Ketokonazol: Ketokonazol, dabigatranın total  $EAA_{0-\infty}$  and  $C_{maks}$  değerlerini arttırmıştır. Bu artışlar tek doz ketokonazol 400 mg'dan sonra sırası ile %138 ve %135, günde bir kez tekrarlı 400 mg ketokonazol dozlarından sonra ise sırası ile %153 ve %149 düzeyindeydi. Doruk konsantrasyonu zamanı, terminal yarılanma ömrü 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 kullanıldığında amiodaronun ve aktif metaboliti DEA'nın absorpsiyon miktarı ve absorpsiyon hızı esas olarak değişmemiştir. Dabigatranın  $EAA$  ve  $C_{maks}$  değerleri sırası ile %60 ve %50 oranında arttırmıştır. Etkileşim mekanizması henüz tam olarak açıklanmamıştır. Amiodaronun uzun yarılanma ömrü nedeniyle, etkileşim amiodaronun kesilmesinden sonra haftalar boyunca devam edebilir (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. 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 toplam 1000 mg doza kadar her iki saatte bir 200 mg'lık dozlar halinde verilmiştir. Dabigatran eteksilat, ardışık 3 gün boyunca günde iki kez verilmiştir. 3. gün kinidin ile birlikte veya kinidin olmaksızın uygulanmıştır. Dabigatran  $EAA_{\tau,ss}$  and  $C_{maks,ss}$  değerleri, birlikte kinidin kullanımı ile, sırası ile %53 ve %56 oranında 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 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 belirtilerinin saptanabilmesi 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 düşünülmelidir (Bkz. 4.2 ve 4.4).

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

Verapamil debigatran eteksilat uygulamasından 2 saat sonra verilirse anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir ( $C_{maks}$  artışı yaklaşık %10 ve EAA artışı yaklaşık %20). Bu durum dabigatran eteksilat absorpsiyonunun 2 saat içinde tamamlanması ile açıklanır (Bkz. 4.4).

Klaritromisin: Klaritromisin (günde iki kez 500 mg) sağlıklı gönüllülerde debigatran eteksilat ile birlikte uygulandığında, herhangi bir klinik güvenlik kaygısı bulunmaksızın EAA artışı yaklaşık %19 ve  $C_{maks}$  artışı yaklaşık %15'tir. Ancak dabigatran almakta olan hastalarda klaritromisin kombine edildiğinde, klinik olarak önemli bir etkileşim göz ardı edilemez. Bu nedenle, dabigatran eteksilat klaritromisin ile kombine edildiğinde, özellikle kanama olması halinde ve hafif-orta derecede renal yetmezliği olan hastalarda yakın klinik gözlem önerilmektedir.

Diğer güçlü P-gp inhibitörleri: Aşağıdaki güçlü P-gp inhibitörleri klinik olarak çalışılmamıştır, fakat *in vitro* sonuçlardan ketokanazol ile benzer etki beklenebilir: İtrakonazol, takrolimus ve siklosporin. Bu ilaçların PRADAXA ile birlikte kullanımları kontrendikedir (Bkz. 4.3).

PRADAXA ile birlikte kullanımı önerilmeyen posakonazol ile ilgili hiçbir klinik veya *in vitro* test sonucu mevcut değildir. PRADAXA ile dronedaronun birlikte kullanımı ile ilgili klinik veriler yetersizdir ve birlikte kullanımları önerilmemektedir (Bkz.4.4).

P-glikoprotein indükleyicileri:

Rifampisin, sarı kantaron (St. John's wort, *Hypericum perforatum*), karbamazepin veya fenitoin gibi P-gp indükleyicilerinin birlikte kullanılmasının dabigatran konsantrasyonlarını azaltması beklenir ve böyle bir uygulamadan kaçınılmalıdır (Bkz. 4.4 ve 5.2).

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

P-glikoproteini etkileyen diğer ilaçlar:

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

P-glikoprotein substratı:

Digoksin: 24 sağlıklı olguda yürütülen bir çalışmada, PRADAXA digoksin ile birlikte uygulandığında, digoksinde değişiklik gözlenmemiş ve dabigatran maruziyetinde klinik olarak önemli bir değişiklik izlenmemiştir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya selektif serotonin 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 kullanıldığında, dabigatranın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan değerinde yaklaşık %30 azalma gözlenmiştir.

Pantoprazol ve diğ er proton pompası inhibitörleri (PPI) klinik çalış malarda dabigatran eteksilat ile birlikte kullanılmış tır ve PPI'lar PRADAXA'nın etkililiğini azaltmamış tır.

Ranitidin: Birlikte kullanılmaları debigatranın absorpsiyon miktarı üzerine klinik olarak anlamlı bir etki oluşturmamış tır.

**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 kaçınmalıdırlar.

**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 yenidoğ ana emzirme sırasındaki etkileri konusunda klinik veri bulunmamaktadır. PRADAXA ile tedavi boyunca emzirme durdurulmalıdır.

**Üreme yeteneđi/Fertilite:**

Hayvanlardaki çalış malar üreme sistemi üzerinde toksisite göstermiş tir (b Bkz 5.3).İnsanlara ait veri bulunmamaktadır.

Hayvan çalış malarında implantasyonda azalma ve 70 mg/kg'da (hastalarla karşılaştırıldığında 5 kat yüksek plazma maruziyet düzeyi) pre-implantasyon kaybında artış şeklinde gözlenen diği fertilitesi üzerinde etkiler ortaya çıkmış tir. Diđi fertilitesi üzerinde başka bir etki gözlenmemiş tir. Erkek fertilitesi üzerinde bir etki yoktur. Annelere toksik olan dozlarda (hastalarla karşılaştırıldığında 5-10 kat yüksek plazma maruziyet düzeyi) fötal vücut ağırlığında ve embriyofötal yaş ama oranında azalmayla birlikte fötal varyasyonlarda artış sıç anlarda ve tavş anlarda gözlenmiş tir. Pre- ve post natal çalış mada, doğ urmuş diğilere toksik olan düzeylerde (hastalarda gözlenen düzeylerin 4 kat fazlasına denk gelen plazma maruziyet düzeylerine tekabül eden dozda) fötal mortalite oranında artış gözlenmiş tir.

**4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araba ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda çalış ma yapılmamış tir.

**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 veya 220 mg PRADAXA ile tedavi edilirken, 389 tanesi 150 mg'ın altında ve 1168 tanesi günlük 220 mg'dan fazla dozlar almışlardır.

En sık bildirilen advers reaksiyon, toplamda hastaların yaklaşık %14'de oluşan kanamadır; majör kanamaların oranı (yara bölgesindeki kanamalar dahil) %2'den azdır.

Klinik çalışmalarda sıklığı düşük olmakla birlikte, majör veya şiddetli kanamalar oluşabilir ve lokalizasyondan bağımsız olarak sakat bırakabilir, hayati tehlike yaratabilir hatta ölümlü sonuçlanabilir.

150 mg (2737 hasta) ve 220 mg (2682 hasta) dabigatran eteksilat kullanılması ile gözlenen advers etkiler, sistem organ sınıflaması ve sıklık sırasına göre aşağıdaki listede sunulmuştur

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  
Yaygın olmayan: Trombositopeni, hematokritte düşme

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: İlaç aşırı duyarlılığı, kaşıntı, döküntü  
Seyrek: Ürtiker  
Bilinmiyor: Bronkospazm

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: İntrakraniyal hemoraji

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hematom, hemoraji, yarada hemoraji

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Epistaksis  
Yaygın olmayan: Hemoptizi

#### **Gastro-intestinal 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 artış, hiperbilirübinemi

#### **Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Deride hemoraji

### **Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hemartroz

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hematüri

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Seyrek: Enjeksiyon bölgesinde hemoraji, kateter yerinde hemoraji, kanlı akıntı

### **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Yaygın olmayan: Travmatik hemoraji, post-prosedürel hematoma, post-prosedürel hemoraji, post-operatif anemi, post-prosedürel akıntı, yarada sekresyon, insizyon bölgesinde hemoraji

### **Cerrahi ve tıbbi prosedürler**

Seyrek: Post-prosedürel drenaj, yara drenajı

#### **Kanama:**

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

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

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)'dir.

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

- Fatal kanama
- Klinik olarak belirgin ve beklenenden daha fazla kanama ve hemoglobin düzeyinde beklenenin üzerinde,  $\geq 20$  g/l (1.24 mmol/l'ye karşılık gelir) değerinde düşme
- Klinik olarak belirgin ve beklenenden daha fazla kanama ve  $\geq 2$  ünite tam kan veya hücre transfüzyonuna neden olan kanama.
- Semptomatik retroperitoneal, intrakraniyal, 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 testlerin uygulaması gerekmiştir.

### **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 veriler çok sınırlıdır. Önerilen etkiyi geri çevirici ajanların uygulanmasından sonra koagülasyon testleri güvenilir olmaktan çıkabilir. Bu testlerin dikkatli yorumlanması gerekir. 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 kullanımını 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

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 bağlı 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 açık 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. persentilin üzerinde olması yüksek kanama riski ile ilişkili olduğu kabul edilir.

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 intervalinin 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 (Bkz. 4.4).

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 (bir önceki dozdan 20-28 saat sonra) ölçülen 90. persantili 67 ng/ml'dir (Bkz. 4.4 ve 4.9)
- aPTT'nin çukurda (bir önceki dozdan 20-28 saat sonra) ölçülen 90. persantili 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.

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

İki büyük, randomize, paralel gruplu, çift-kör, doz doğrulama araştırmasında (biri diz replasman cerrahisi ve biri kalça replasman cerrahisi), elektif majör ortopedik cerrahi uygulanan hastaların bir bölümüne cerrahiden sonraki 1-4 saat içinde 75 mg ya da 110 mg PRADAXA ve daha sonra hemostazın sağlanmış olması kaydıyla, günde bir kez 150 ya da 220 mg'lık dozlar verildi. Diğer gruba ise cerrahi girişimden bir gün 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 major 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'ın 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, enoksaparinine göre hafif ölçüde daha kötüydü (Tablo 3). 220 mg doz ile majör VTE'nin nokta tahmininin enoksaparinine 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 (5539 hasta tedavi edilmiştir) hastaların; %51'i eş zamanlı hipertansiyon, %9'u diyabet, %9'u koroner arter hastalığından şikayetçiydi ve %20'nin de venöz yetmezlik öyküsü mevcuttu. Bu hastalıkların hiçbiri, dabigatranın VTE'yi önlemesi üzerine veya kanama oranları üzerine bir etki göstermemiştir.

Majör VTE ve VTE ile ilişkili mortalite son noktaları verileri primer etkililik son noktasına göre homojendir ve Tablo 4'te gösterilmiştir.

Toplam VTE ile tüm mortalite nedenleri son noktaları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Majör olduğuna karar verilmiş kanama son noktaları için veriler aşağıda Tablo 6'da gösterilmiştir.

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

Çalışma	Dabigatran eteksilat 220 mg	Dabigatran eteksilat 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kalça)			
N	909	888	917
İnsidans (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Enoksaparinine göre risk oranı	0.78	1.09	
%95 GA	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (diz) <sup>1</sup>			
N	506	527	511
İnsidans (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Enoksaparinine 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 sırasında görülen total VTE ve tüm mortalite nedenlerinin analizi**

Çalışma	Dabigatran eteksilat 220 mg	Dabigatran eteksilat 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	526	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 tedavi ile ilgili majör kanama olayları (MKO)**

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Etnik Köken: Beyaz ırk, Afrika orijinli amerikalı, ispanyol orijinli, japon veya çinli hastalar arasında klinik olarak önemli bir 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/asemptomatik 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 eteksilatın cerrahi girişimden sonraki emiliminin değerlendirildiği bir çalışmada, ameliyattan 1-3 saat sonra, yüksek pik plazma konsantrasyonları göstermeyen düz bir plazma konsantrasyon-zaman profili elde edilmiş, sağlıklı gönüllülerdekine kıyasla nisbeten daha yavaş bir absorpsiyonu olduğu gösterilmiştir. Post-operatif dönemdeki pik plazma konsantrasyonlarına uygulamadan 6 saat sonra ulaşılmıştır Etkileyen faktörler, anestezi, gastrointestinal parezi ve cerrahi etkiler gibi 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 eteksilatın biyoyararlanımını etkilemez, ancak pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanını 2 saat kadar geciktirir.

Pelletler, hidroksipropil 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 içeceklerin üzerine serpiştirme) 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 sıvısı 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 biexponansiyel 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 7'de gösterildiği gibi, böbrek fonksiyonları bozulmuş ise, yarı-ömür uzamaktadır.

### Biyotransformasyon:

Dabigatran metabolizması ve atılımı, sağlıklı erkek gönüllülerde tek intravenöz radyoaktif işaretli dabigatran dozunun takiben incelenmiştir. İntravenöz bir dozdan sonra, dabigatrana bağlı radyoaktivite esas olarak idrar ile elimine edilir (%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 açılglukuronidler oluşturur. Dört pozisyonel izomer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-açılglukuronid 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 yüksekti.

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 uzundu (Bkz.4.2, 4.3 ve 4.4).

**Tablo 7: 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 atriyal yetmezliği olmayan son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) olan 7 hastada incelenmiştir. Diyaliz, 700 ml/dk diyalizat akım hızında, 4 saat süre ile ve kan akım hızı ya 200 ml/dk veya 350-390 ml/dk'da 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 plazma konsantrasyonlarının düşmesi ile azalmıştır ve PK/PD ilişkisi işleminden etkilenmemiştir.

##### Karaciğer yetmezliği:

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

##### Yaşlılar:

Yaşlı gönüllülerde yürütülen spesifik Faz 1 farmakokinetik çalışmalarında, genç gönüllülere kıyasla, EAA'da %40 ila 60 ve C<sub>maks</sub>'ta %25'in üzerinde bir artış olduğu gösterilmiştir.

Yaşın 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 içindeydi ve belirgin bir farklılık saptanmamıştır (Bkz. 4.2, 4.4). Vücut ağırlığı <50 kg olan hastalar için mevcut veriler kısıtlıdır.

#### Cinsiyet:

Primer VTE önlenmesi çalışmalarında kadın hastaların etkin maddeye maruziyeti yaklaşık olarak %40-50 oranında daha yüksektir. Doz ayarlaması önerilmez.

#### 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 fertilitesi 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 zımkı  
Hipromelloz

Dimetikon 350  
Talk  
Hidroksipropil selüloz  
Kapsül kabuğu  
Carragenan  
Potasyum klorür  
Titanyum dioksit (E171)  
Gün batımı sarısı (E110)  
Indigo Carmin (E 132)  
Hypromelloz  
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).  
Tüm ambalaj büyüklükleri piyasada olmayabilir.

## **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.

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**

131/13

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 14.03.2011  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**