

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRADAXA® 150 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül; 150 mg dabigatran eteksilat (mesilat şeklinde) içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Gün batımı sarısı (E110) 0.004 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 bölümüne bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Kapak kısmı opak, açık mavi ve gövdesi opak, krem rengi 0 numaralı, sarımtrak pelletlerle doldurulmuş baskılı kapsüllerdir. Kapakta Boehringer Ingelheim firma sembolü ve gövdede "R150" baskı mevcuttur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PRADAXA® 150 mg;

Aşağıdaki risk faktörlerinden biri veya daha fazlası olan nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinde endikedir:

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Erişkinler:

Pozoloji:

Önerilen günlük PRADAXA® dozu, oral yoldan günde iki kez 150 mg kapsül şeklinde alınmak üzere, 300 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi uzun süre sürdürülmelidir.

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.

Uygulama şekli:

PRADAXA® aç ya da tok karına, bir miktar su ile birlikte alınmalıdır. Hastalar, kapsülü açmamaları, aksi takdirde kanama riskini arttıracığı konusunda uyarılmalıdır (bkz 5.2 ve 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi (CrCL) <30 mL/dk) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. 4.3).

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50-≤ 80 mL/dk) doz ayarlaması gerekmez. Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 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 dozun günde iki kez birer 110 mg'lık kapsül olarak azaltılması düşünülmelidir (bkz. 4.4 ve 5.2). Böbrek bozukluğu olan hastaların kliniklerinin yakından izlenmesi önerilir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer enzimleri >2 normal üst sınır yüksek olan hastalar, atriyal fibrilasyonla ilişkili inme ve sistemik embolinin önlenmesi için yapılan klinik çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu hasta alt-grubunda tedavi deneyimi bulunmamaktadır ve bu nedenle bu hastalarda PRADAXA® kullanımı önerilmemektedir (bkz. 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

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 önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

75-80 yaşındaki hastalar, günde iki kez 150 mg kapsül alarak 300 mg günlük doz ile tedavi edilmelidir. Tromboemboli riski düşük ve kanama riski yüksek ise, doktorun bireysel değerlendirmesine göre, günde iki kez 110 mg lık dozlarla 220 mg'lık günlük doz uygulanabilir. (bkz 4.4)

80 yaş ve üzeri hastalar, bu yaş grubunda kanama riski artmış olduğundan, günde iki kez 110 mg lık dozlarla 220 mg'lık günlük dozla tedavi edilmelidir.

Diğer

Vücut ağırlığı:

Mevcut klinik ve kinetik verilere dayanılarak, doz ayarlaması gerekli değildir (bkz 5.2), ancak vücut ağırlığı <50 kg olan hastalarda yakın klinik gözlem önerilmektedir (bkz. 4.4).

PRADAXA® ile güçlü P-glikoprotein (P-gp) inhibitörlerinin (amiodaron, kinidin ya da verapamil) eşzamanlı kullanımı:

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.

Kanama riski taşıyan hastalar:

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 önerilmektedir. Klinik olarak önemli bir kanama tesbit edilirse tedavi kesilmelidir.

Gastrit, özefajit veya gastroözefajial 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).

Cinsiyet:

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

Diğer tedavilere geçiş

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 (örn. 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.

Vit. K antagonistlerinden PRADAXA®'ya geçiş:

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

Kardiyoversiyon:

Hastalar kardiyoversiyon uygulanırken PRADAXA® almaya devam edebilirler.

Dozun unutulması:

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 veya ürün formülündeki yardımcı maddelerden birine karşı bilinen aşırı duyarlılık,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL <30 ml/dk),
- Aktif, klinik olarak önemli kanamalar
- Kanama riski olan organik lezyonlar
- Spontan veya farmakolojik hemostaz bozukluğu
- Yaşamı sürdürme üzerine herhangi bir etkisi olması beklenen hepatik bozukluk veya hastalık
- Sistemik ketokonazol, siklosporin, itrakonazol ve takrolimus ile eşzamanlı tedavi (bkz. 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer enzimleri >2 normal üst sınır yüksek olan hastalar, atriyal fibrilasyonla ilişkili inme ve sistemik embolinin önlenmesini araştıran çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu hasta alt-grubunda tedavi deneyimi yoktur, bu nedenle bu grupta PRADAXA® kullanımı önerilmemektedir.

Hemorajik risk:

Bütün antikoagülanlar ile olduğu gibi, PRADAXA® kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda 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), ≥75 yaş, vücut ağırlığının <50 kg olması ya da aynı zamanda güçlü P-gp inhibitörü kullanılması gibi faktörler (yani amiodaron, kinidin veya verapamil), plazma dabigatran düzeylerinin yükselmesiyle ilişkilidir (bkz 4.2, 4.5 ve 5.2). Bu faktörlerden birinin ya da daha fazlasının bulunması, kanama riskini arttırabilir (bkz 4.2, 4.5 ve 5.2).

Dabigatranın 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 antiinflatuvar kullanımı, aynı zamanda proton pompası inhibitörü veya histamin 2(H2)-blokeri kullanımını gerektiren özefajit, gastrit veya gastroözefagiyal reflü varlığı gastrointestinal kanama riskini arttırır. Bu hastalarda günde iki kez 110 mg şeklinde verilen 220 mg doz

düşünülmelidir (bkz 4.2). Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı gastrointestinal kanamayı engellemesi açısından düşünülebilir.

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

Tablo 1: Hemorajik riski arttırabilen faktörler

Farmakodinamik ve kinetik faktörler	≥ 75 yaş
Dabigatran plazma seviyelerini yükselten faktörler	<u>Majör:</u> <ul style="list-style-type: none">• Orta dereceli renal bozukluk (CrCL: 30-50 mL/dk)• P-gp inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi <u>Minör:</u> <ul style="list-style-type: none">• Düşük vücut ağırlığı (<50 kg)
Farmakodinamik etkileşimler	<ul style="list-style-type: none">• Asetil salisilik asit• Nonsteroidal antiinflammatuvar ilaçlar (NSAEİ)• Klopidoğrel
Özel hemorajik riskler taşıyan hastalıklar/işlemler	<ul style="list-style-type: none">• Konjenital ya da kazanılmış koagülasyon bozuklukları• Trombositopeni veya fonksiyonel platelet bozuklukları• Aktif ülseratif gastrointestinal hastalık• Yeni gastrointestinal kanama• Yeni biyopsi veya majör travma• Yeni intraserebral kanama (ICH)• Beyin, spinal veya oftalmik cerrahi• Bakteriyel endokardit

Dabigatran ile ilişkili antikoagülasyonun ölçülmesi, ek risk faktörlerinin varlığında dabigatrana aşırı maruziyetin önlenmesi için yardımcı olabilir.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testi yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve PRADAXA® ile sağlanan antikoagülasyon yoğunluğu için yaklaşık bir gösterge sağlar. Kanaması olan hastalarda veya kanama riski olanlarda aPTT testi, duyarlılığı kısıtlı olmakla birlikte, antikoagülan aktivite fazlalığının belirlenmesine yardımcı olarak yarar sağlayabilir. Ancak bu test antikoagülan etkinin miktarını, özellikle dabigatranın yüksek plazma konsantrasyonlarında, kesin bir şekilde tayin edemez. Yüksek aPTT değerleri dikkatle değerlendirilmelidir.

İhtiyaç olması halinde kalibre dilüe tromboplastin zamanı (dTT) gibi daha duyarlı kantitatif testler uygulanmalıdır (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 tesbit 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, 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) homeostazın iyi durumda olup olmadığını tesbit etmek için yararlı olabilir.

Preoperatif dönem:

Tablo 2: invaziv veya cerrahi işlemlerden önce tedaviyi kesme kurallarının özeti

Renal fonksiyon (CrCL mL/dk)	Tahmin edilen yarılanma ömrü (saat)	Elektif cerrahi öncesi dabigatranı durdurun	
		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 aciliyeti ile birlikte ve kanama riski de tartışılmalıdır.

Spinal anestezi/Epidual 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 aranın geçmesi gereklidir. Bu hastalar spinal ya da epidural hematoma'nın nörolojik bulguları ve semptomlarına yönelik sıkı bir gözlem altında tutulmalıdır.

Artmış kanama riski olan post operatif hastalar:

Kanama veya aşırı maruziyet riski olan hastalar, 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.

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 warfarin kullanan hastalarda sırasıyla, yılda %0.82, %0.81 ve %0.64 bulunmuştur. Warfarin 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 MI, 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 agragasyon ajanları

Şu ilaçlar, etkileşme açısından çalışılmamıştır ve bu nedenle PRADAXA® ile birlikte kullanılması halinde kanama riskini artırma olasılığı bulunmaktadır: UFH, düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH) ve heparin türevleri (fondaparinux, desirudin), trombolitik ajanlar, GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri, tiklopidin, prasugrel, dekstran, sülfipirazon, rivaroksaban ve vitamin K antagonistleri (bkz. 4.4).

UFH, patent santral venöz veya arteriyel kateter idamesi için gerekli dozlarda kullanılabilir (bkz. 4.2 ve 4.4).

Klopidogrel: Bir Faz I çalışmasında genç, sağlıklı, erkek gönüllülerde dabigatran eteksilat ile klopidogrel'in birlikte uygulanması sonucunda kapiller kanama zamanlarında, tek başına klopidogrel uygulanmasına kıyasla daha fazla bir uzama ile sonuçlanmamıştır. 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).

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 sırası ile %12'den %18'e ve %24'e çıkarabileceğini gösterilmiştir (bkz. 4.4). Faz III çalışması

RE-LY'den (bkz. 5.1) elde edilen verilerde ASA veya klopidogrel'in günde iki kez 110 mg veya 150 mg dabigatran ile birlikte kullanılmasının majör kanama riskini arttırabileceğini göstermiştir (bkz. 4.4). ASA veya klopidogrel'in birlikte uygulanması ile görülen daha yüksek kanama oranları warfarin için de gözlenmiştir.

Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAEİ): Dabigatran eteksilat ile birlikte kısa süreli perioperatif analjezi için verilen NSAEİ'lerin kanama riskinde artış yapmadıkları gösterilmiştir.

RE-LY çalışmasındaki kronik kullanım ile NSAEİ'ler kanama riskini hem dabigatran ile hem de warfarin ile yaklaşık %50 oranında arttırmıştır. Dolayısı ile kanama riskine bağlı olarak özellikle eliminasyon yarılanma ömürleri 12 saatin üzerinde olan NSAEİ'lerin kanama bulguları açısından yakından izlenmeleri önerilmektedir (bkz. 4.4).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH): enoksaparin gibi LMWH'lerin dabigatran eteksilat ile birlikte kullanımları henüz özel olarak araştırılmamıştır. Günde bir kez 40 mg enoksaparin s.c. 3 günlük kullanımından dabigatrana geçişte; enoksiparinin son dozundan 24 saat sonra dabigatrana maruziyet, tek başına dabigatran eteksilat (220 mg'lık tek doz) uygulanmasına göre hafif oranda daha düşüktür. Enoksaparin ile ön tedavi sonrasında dabigatran uygulanmasında, tek başına dabigatran eteksilat uygulanmasına göre daha yüksek FXa/FIIa aktivitesi gözlenmiştir. Bu durumun enoksaparinin aktarıcı etkisine bağlı olduğu ve klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmektedir. Dabigatran ile ilişkili diğer antikoagülasyon testlerinde enoksaparin ön tedavisi ile anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Dabigatran eteksilat ve dabigatranın metabolik profili ile bağlantılı 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.

Tersi özellikle belirtilmedikçe, dabigatranın P-gp inhibitörleri ile birlikte kullanıldığı durumlarda yakın klinik gözlem (kanama ve anemi bulguları açısından) gereklidir. Artmış dabigatran maruziyetine bağlı olarak kanama riski artan hastaları tesbit 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 dikkatli kullanım gereklidir (ör; amiodaron, kinidin veya verapamil) (bkz. 4.2 ve 4.4).

Ketokonazol: Ketokonazol, 400 mg'lık tek dozuyla dabigatranın total $EAA_{0-\infty}$ and C_{maks} değerlerini sırası ile %138 ve %135 oranında, günde bir kez 400 mg'lık tekrarlanan dozlarıyla ise sırası ile %153 ve %149 oranında artırır. Doruk konsantrasyonu zamanını, terminal yarılanma ömrünü ve ortalama alıkonma süresini ise etkilemez (bkz 4.4). Birlikte sistemik ketokonazol tedavisi kontrendikedir (bkz. 4.3).

PRADAXA® 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 artmıştır. 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). Birlikte kullanım halinde, özellikle de kanama olması halinde ve hafif-orta renal bozukluğu olan hastalarda yakın klinik gözlem önerilmektedir.

Kinidin: Kinidin toplam 1000 mg doza kadar her iki saatte bir 200 mg doz olarak verilmiştir. Dabigatran eteksilat, ardışık 3 gün boyunca günde iki kez verilmiştir. 3. gün kinidin ile birlikte veya kinidin olmaksızın uygulanmıştır. Dabigatran EAA_{τ,ss} and C_{maks,ss} değerleri, birlikte kinidin kullanımı ile, sırası ile %53 ve %56 oranında artmıştır (bkz. 4.2 ve 4.4). Birlikte kullanım halinde, özellikle kanama olması halinde ve hafif-orta renal bozukluğu olan hastalarda yakın klinik gözlem 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 hızlı 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.

Dabigatran eteksilat ve verapamili birlikte kullanan hastalarda PRADAXA[®] dozu günde iki kez 110 mg şeklinde alınan 220 mg günlük doza azaltılmalıdır (bkz 4.2). Birlikte kullanım halinde, özellikle kanama olması halinde ve hafif-orta renal bozukluğu olan hastalarda yakın klinik gözlem 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: Sağlıklı gönüllülerde klaritromisin (günde iki kez 500 mg) debigatran eteksilat ile birlikte uygulandığında, herhangi bir klinik güvenlik kaygısı bulunmaksızın EAA artışı yaklaşık %19 ve C_{maks} artışı yaklaşık %15'tir. Bununla birlikte dabigatran alan hastalarda birlikte klaritromisin kullanılması halinde, klinik olarak önemli bir etkileşim göz ardı edilemez. Birlikte kullanım halinde, özellikle kanama olması halinde ve hafif-orta renal bozukluğu olan hastalarda yakın klinik gözlem önerilmektedir.

Klinik olarak çalışılmamış fakat *in vitro* sonuçlardan ketokanazol ile benzer etki beklenen güçlü P-gp inhibitörleri olan itrakonazol, takrolimus ve siklosporinin PRADAXA[®] ile birlikte kullanımı 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-gp indükleyicileri:

Rifampisin, 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 boyunca günde bir kez 600 mg rifampisin ile ön dozlama yapılması, total dabigatran pikini ve toplam maruziyeti sırası ile %65.5 ve %67 oranında azaltmıştır. 7. günde

rifampisin tedavisinin kesilmesinden sonra rifampisin dabitran maruziyeti üzerindeki indükleyici etkisi azalarak referans değere yaklaşır. Diğer bir 7 günden sonra biyoyararlanımda daha fazla bir artış gözlenmemiştir.

P-gp'yi 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 kullanılmaları önerilmez.

P-glikoprotein substratı:

Digoksin: 24 sağlıklı gönüllüde yürütülen bir çalışmada, PRADAXA® digoksin ile birlikte uygulandığında, digoksine değişiklik gözlenmemiş ve dabitran maruziyetinde klinik olarak önemli bir değişiklik izlenmemiştir.

Gastrik pH:

Pantoprazol: PRADAXA® pantoprazol ile birlikte kullanıldığında, dabitranın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan değerinde yaklaşık %30 azalama gözlenmiştir. Pantoprazol ve diğer proton pompası inhibitörleri (PPI) klinik çalışmalarda dabitran eteksilat ile birlikte kullanılmıştır ve PPI'lar PRADAXA®'nın etkililiğini azaltmamıştır.

Ranitidin: Birlikte kullanılmaları dabitranın absorpsiyon miktarı üzerine klinik olarak anlamlı bir etki oluşturmamıştır.

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 ilaç kullanımıyla ilgili klinik veri bulunmamaktadır. İnsanlardaki üreme potansiyeli üzerine toksisitesi hakkında bilgi yoktur.

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

Laktasyon dönemi:

Dabitranın emzirme sırasındaki etkileri konusunda klinik veri bulunmamaktadır. Bir önlem olarak, açıkça gerekmedikçe, emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İnsan verileri bulunmamaktadır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. 5.3).

Hayvan çalışmalarında implantasyonda azalma ve 70 mg/kg'da pre-implantasyon kaybında artış şeklinde gözlenen dişi fertilitesi üzerinde etkiler ortaya çıkmıştır (hastalarla karşılaştırıldığında 5 kat yüksek plazma maruziyet düzeyi). 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 embriyofetal yaşama oranında azalmayla birlikte fetal varyasyonlarda artış sıçanlarda ve tavşanlarda gözlenmiştir. Pre- ve post natal 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

PRADAXA®'nin araba ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinin incelendiği pivotal çalışmada, toplam 12,091 hasta randomize edilmiştir. Bunların arasında 6,059'u günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat ile tedavi edilirken, 5.983'üne günde iki kez 110 mg'lık dozlar verilmiştir.

Toplamda inme ve sistemik embolinin engellenmesi için tedavi edilen (3 yıla kadar uzun süre tedavi) atriyal fibrilasyonlu hastaların %22'si advers reaksiyon yaşamıştır.

En sık bildirilen advers reaksiyon kanamadır. Toplamda inme ve sistemik embolinin engellenmesi için tedavi edilen atriyal fibrilasyonlu hastaların yaklaşık %16,5'inde kanama oluşmuştur.

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

Söz konusu pivotal çalışmada; "atriyal fibrilasyonda inme ve sistemik embolinin engellenmesi" programında yer alan hastalarda, günde iki kez 110 mg dabigatran eteksilat ve günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat kullanılması ile gözlenen advers etkiler, sistem organ sınıflaması ve sıklık sırasına göre aşağıdaki listede sunulmuştur (Liste 1).

Belirtilen advers etkilerin sıklık tanımları şu şekildedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ilâ $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ilâ $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ilâ $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Liste 1:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi
Yaygın olmayan: Trombositopeni, hemoglobinde düşme
Seyrek: Hematokritte düşme

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Çok seyrek: Bronkospazm (günde 2 kez 150 mg dabigatran eteksilat ile)
Bilinmiyor: Bronkospazm (günde 2 kez 110 mg dabigatran eteksilat ile)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: İntrakranyal hemoraji

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hematom, 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: Gastrointestinal ülser, gastroözofajit, gastroözofajiyal reflü hastalığı, kusma, disfaji, rektal hemoraji, hemoroidal hemoraji

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, hepatik fonksiyonlarda/karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Seyrek: Hepatik enzimlerde artma, hiperbilürubinemi

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Deride hemoraji

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek: Hemartroz

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Ürogenital hemoraji (günde 2 kez 150 mg dabigatran eteksilat ile)

Yaygın olmayan: Ürogenital hemoraji (günde 2 kez 110 mg dabigatran eteksilat ile), hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Enjeksiyon bölgesinde hemoraji, kateter yerinde hemoraji

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Seyrek: İnsizyon bölgesinde hemoraji

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 warfarin 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)'dır.

Warfarin 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 tesbit 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, intrakraniyel, intraspinal, kompartman sendromu ile birlikte intramusküler, retroperitoneal kanama, intra artiküler kanama veya perikardiyal kanama.

Majör kanamalar aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasını karşılıyorsa hayati tehlike yaratan kanama olarak kabul edilmiştir: Fatal kanama, semptomatik intrakraniyel 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, warfarin ile karşılaştırıldığında, hayati tehlike yaratan kanama ve intrakraniyel kanama riski anlamlı oranda daha düşüktür [$p<0.05$]. Aynı zamanda 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, warfarin 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, warfarin 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 ICH riskinin azaltılmasına yönelik klinik yararlanımı, warfarine 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 warfarin ile karşılaştırılmış ve yıllık miyokard infarktüs oranı %0.64'ten (warfarin) %0.82'ye (dabigatran eteksilat günde iki kez 110 mg) ve %0.81'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 hacim replasmanı gibi uygun destekleyici tedaviler başlatılabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral direkt trombin inhibitörü
ATC Kodu: B01AE07 - 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 trombüs 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 etkililik ve antikoagülan aktivite gösterdikleri gösterilmiştir.

Plazma dabigatran konsantrasyonları ve antikoagülan etkinin derecesi arasında sıkı bir korelasyon olduğu, Faz II çalışmalarla gösterilmiştir.

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 ve 175 ng/mL bulunmuştur (25th-75th yüzde aralığında). Dabigatranın geometrik ortalama çukur konsantrasyonu, sabah çukurda, doz intervalinin sonunda (yani 150 mg akşam dozundan 12 saat sonra) ölçülmüş ve 61.0-143 ng/mL (25th-75th yüzde aralığında) arasında olmak üzere ortalama 91.0 ng/mL, bulunmuştur.

Eğer dTT kullanılırsa, günde iki kez 150 mg dozlamasından sonra (önceki dozdan 10-16 saat sonra) çukurda ölçülen dabigatranın 200 ng/mL üzerindeki konsantrasyonları, kanama riskinde artış ile ilişkilidir (bkz. 4.4 ve 4.9).

Dabigatran eteksilatın etkililiğine 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, bileşik sonlanım noktası olan inme ve sistemik embolik olayların (SEO) ortaya çıkışını azaltmada dabigatranın varfarinden aşağıda olup olmadığının belirlenmesiydi. İstatistiksel üstünlük ayrıca 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.

Warfarin grubuna randomize edilen hastalarda terapötik sınırlardaki zaman içinde ortalama yüzde (TTR)(INR 2-3) %64.4'tü (medyan TTR %67).

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 warfarin ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Miyokard infarktüs riski, warfarin 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 warfarine göre azalır.

Genel popülasyondaki temel sonuçlar, Tablo 3-5'de verilmektedir:

Tablo 3: RE-LY'da çalışma dönemi boyunca ilk inme ya da sistemik embolizm (primer sonlanım noktası) oluşumunun analizi

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

%. yıllık olay oranıdır.

Tablo 4: RE-LY’da çalışma dönemi boyunca ilk iskemik ya da hemorajik inme oluşumunun analizi

	Dabigatran eteksilat 110 mg bid	Dabigatran eteksilat 150 mg bid	Warfarin
Randomize edilen olgular	6,015	6,076	6022
İnme			
İnsidanslar (%)	171 (1.44)	122 (1.01)	186 (1.58)
Warfarine kıyasla tehlike oranı (%95 CI)	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)
Warfarine kıyasla tehlike oranı (%95 CI)	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)
Warfarine kıyasla tehlike oranı (%95 CI)	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)
Warfarine kıyasla tehlike oranı (%95 CI)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
p değeri	< 0.001	< 0.001	

‰: yıllık olay oranıdır.

Tablo 5: RE-LY’da çalışma dönemi boyunca tüm nedenlere ya da kardiyovasküler sağkalım analizi

	Dabigatran eteksilat 110 mg bid	Dabigatran eteksilat 150 mg bid	Warfarin
Randomize edilen olgular	6015	6076	6022
Tüm nedenlere bağlı mortalite			
İnsidanslar (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Warfarine kıyasla tehlike oranı (%95 CI)	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)
Warfarine kıyasla tehlike oranı (%95 CI)	0.90 (0.79, 1.06)	0.85 (0.72,0.99)	
p değeri	0.2081	0.0430	

‰: yıllık olay oranıdır.

Tablo 6-7, ilgili altgruplarda primer etkililik ve güvenilirlik son noktası sonuçlarını gösterir.

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

Tablo 6: İnme ve sistemik embolizm altgruplarına göre zarar oranı ve %95 CI

Son nokta	Warfarine kıyasla günde iki kez dabigatran eteksilat 110 mg	Warfarine kıyasla günde iki kez dabigatran eteksilat 150 mg
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 güvenlik son noktası için tedavi etkisi ve yaş arasında bir etkileşim vardır. Warfarin ile karşılaştırıldığında, dabigatranın relatif kanama riski yaş ile artar. 75 yaş ve üzerindeki hastalarda relatif risk en yüksek düzeydedir. Renal fonksiyonlar ve CHADS2 skoru alt grupları ile tedavi etkisi arasında anlamlı bir etkileşim yoktur.

Tablo-7: Altgruplara göre majör kanamalar için tehlike oranı ve %95 CI

Son nokta	Warfarine kıyasla günde iki kez dabigatran eteksilat 110 mg	Warfarine kıyasla günde iki kez dabigatran eteksilat 150 mg
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)

Pediyatrik popülasyon: Avrupa İlaç Ajansı, belirlenmiş endikasyonda tromboembolik olayların engellenmesi amacı ile pediyatrik popülasyonda PRADAXA® ile yapılan tüm çalışmaların sonuçlarının verilmesi zorunluluğunu kaldırmıştır.

Etnik Köken: Beyaz ırk, Afrika orijinli amerikalı, ispanyol orijinli, japon veya çinli hastalar arasında klinik olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir.

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 nisbeten daha yavaş bir absorpsiyonu olduğu gösterilmiştir. Pik plazma konsantrasyonlarına uygulamadan 6 saat sonra, ulaşılmıştır. Etkileyen faktörler, anestezi, gastrointestinal parezi ve cerrahi etkiler gibi oral ilaç formülasyonundan bağımsız nedenlerdir. Başka 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 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 pelletleri tek başına almamaları (örn. yiyecek ve içeceklerin üzerine serpiştirme) 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 biekspansiyel 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 10'da gösterildiği gibi, böbrek fonksiyonları bozulmuş ise, yarı-ömür uzamaktadır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

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 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 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.

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 maruziyet (EAA), böbrek yetmezliği olmayanlardan 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 gözlenenden yaklaşık 6 kat daha yüksek ve yarı ömür 2 kat daha uzundu (bkz. 4.2, 4.3 ve 4.4).

Tablo 8: 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)

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 (bkz. 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

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

Yaşlılar:

Yaşlı gönüllülerde yürütülen Faz 1 spesifik farmakokinetik çalışmalarında genç gönüllülere kıyasla EAA'da %40 ila 60, ve C_{maks} 'ta %25'in üzerinde bir artış olduğu gösterildi.

Yaşın dabigatran maruziyeti üzerindeki etkisi RE-LY çalışmasında doğrulanmıştır. Çukur konsantrasyonlar, 65 ile 75 yaş arasındaki olgulardakine kıyasla, ≥75 yaşındaki olgularda %31 civarında yüksek, ve 65 yaşın altındaki olgularda %22 civarında daha düşüktü.

Vücut ağırlığı:

Dabigatran çukur konsantrasyonları vücut ağırlığı >100 kg olan hastalarda, 50 – 100 kg olanlara kıyasla, %20 civarında daha düşüktü. Gönüllülerin büyük çoğunluğu (%80.8) ≥50 kg ile <100 kg kategorisi içindeydi ve belirgin bir farklılık saptanmadı. Vücut ağırlığı <50 kg olan hastalar için bulunan veriler kısıtlıdır.

Cinsiyet:

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 induksiyon 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 tümörojenik potansiyel belirtisi bulunmamaktaydı.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tartarik asit
Arap zamkı
Hipromelloz
Dimetikon
Talk
Hidroksipropil selüloz
Carragenan
Potasyum klorür
Titanyum dioksit (E171)
Gün batımı sarısı (E110)
Indigo Carmin (E 132)
Hypromelloz
Saf su
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

24 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.
6 blister şeridi içeren karton kutular (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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine" 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

132/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ