

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir Bakınız Bölüm "4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması".

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:

Ortopedik cerrahide venöz tromboembolizmin primer önlenmesi (pVTEp ortopedik cerrahi):

Elektif diz replasman cerrahisinden sonra:

Önerilen PRADAXA dozu, günde bir kez 110 mg'lık 2 kapsül şeklinde alınan 220 mg'dır. PRADAXA tedavisi, cerrahi girişimin tamamlanmasından sonraki 1 – 4 saat içinde oral yoldan 110 mg'lık bir kapsül ile başlatılmalı ve daha sonra toplam 10 gün süreyle günde bir kez 2 kapsül ile sürdürülmelidir.

Elektif kalça replasman cerrahisinden sonra–

Önerilen PRADAXA dozu, günde bir kez 110 mg'lık 2 kapsül şeklinde alınan 220 mg'dır. PRADAXA tedavisi, cerrahi girişimin tamamlanmasından sonraki 1 – 4 saat içinde oral yoldan 110 mg'lık bir kapsül ile başlatılmalı ve daha sonra toplam 28 – 35 gün süreyle günde bir kez 2 kapsül ile sürdürülmelidir.

Aşağıdaki gruplar için önerilen günlük PRADAXA dozu günde bir kez 75 mg'lık iki kapsül şeklinde alınan 150 mg'dır. Tedavi cerrahi girişimin tamamlanmasından sonraki 1-4 saat içinde oral yoldan 75 mg'lık bir kapsül ile başlatılmalı ve daha sonra toplam 10 gün süreyle (diz replasman cerrahisi) veya 28-35 gün süreyle (kalça replasman cerrahisi) günde 2 kapsülle sürdürülmelidir:

- Orta dereceli renal yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi, CrCL 30-50ml/dk) [Bkz. Böbrek yetmezliği (pVTEp ortopedik cerrahi)]
- Eş zamanlı olarak verapamil, amiodaron, kinidin kullanan hastalar [Bkz. PRADAXA ile hafif-orta güçte P-glikoprotein (P-gp) inhibitörlerinin (amiodaron, kinidin ya da verapamil) eş zamanlı kullanımı (pVTEp ortopedik cerrahi)]
- 75 yaşında veya daha yaşlı hastalar [Bkz. Geriyatrik popülasyon (pVTEp ortopedik cerrahi)]

Her iki cerrahi için, hemostaz sağlanmamış ise, tedavi başlangıcı ertelenmelidir. Eğer tedavi cerrahi günü başlatılmazsa daha sonra günde bir kez 2 kapsül ile başlatılmalıdır.

Renal fonksiyonların değerlendirilmesi (pVTEp ortopedik cerrahi)

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. Bölüm 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 ve belirli ilaçlarla birlikte kullanılması 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 (pVTEp ortopedik cerrahi):

PRADAXA yiyeceklerle birlikte veya ayrıca alınabilir. Kapsüller, mideye ulaşmayı kolaylaştırmak için, bir bardak su ile birlikte bütün olarak yutulmalıdır.

Hastalar kapsülü açmamaları, aksi takdirde kanama riskinin artacağı konusunda uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2 ve 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği (pVTEp ortopedik cerrahi):

Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL<30 ml/dk) olan hastalarda PRADAXA tedavisi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 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. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Karaciğer yetmezliği (pVTEp ortopedik cerrahi):

Karaciğer enzimlerinde Normalin Üst Sınır (NÜS) değerinin >2 katı 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. Bölüm 4.4 ve 5.2). Yaşamı sürdürme üzerinde etkili olması beklenen herhangi bir karaciğer yetmezliği veya karaciğer hastalığı durumu, kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon (pVTEp ortopedik cerrahi) :

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

Geriatrik popülasyon (pVTEp ortopedik cerrahi):

Yaşlı hastalarda (>75 yaş) 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. Bölüm 4.4 ve 5.1).

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

Vücut ağırlığı (pVTEp ortopedik cerrahi):

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. Bölüm 5.2), ancak yakın klinik gözlem önerilir. (Bkz. Bölüm 4.4).

Cinsiyet (pVTEp ortopedik cerrahi):

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

PRADAXA ile hafif-orta güçte P-glikoprotein (P-gp) inhibitörlerinin (amiodaron, kinidin ya da verapamil) eşzamanlı kullanımı (pVTEp ortopedik cerrahi):

Dabigatran eteksilat 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. Bölüm 4.4 ve 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. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Diğer tedavilere geçiş (pVTEp ortopedik cerrahi):

PRADAXA tedavisinden parenteral antikoagülanlara geçiş:

PRADAXA tedavisinden parenteral bir antikoagülanına geçiş yapılmadan önce, son PRADAXA dozundan sonra 24 saat beklenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Parenteral antikoagülan tedavisinden PRADAXA'ya geçiş:

Parenteral antikoagülan tedavisi durdurulmalı ve PRADAXA, alternatif tedavinin bir sonraki doz zamanından 0-2 saat öncesinde, ya da sürekli tedavi durumunda (Ör: intravenöz fraksiyone olmamış heparin (UFH)) uygulamanın sonlandırıldığı zaman verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Dozun unutulması (pVTEp ortopedik cerrahi):

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. Bölüm 4.2)
- Aktif, klinik olarak anlamlı kanama
- Majör kanama için önemli bir risk faktörü olacağı düşünülen 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 eş zamanlı tedavi (Ör: Antikoagülan tedavinin özel koşullar altında değiştirildiği (Bkz. Bölüm 4.2) durumlar veya santral venöz kateter veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda UFH kullanılan durumlar (Bkz. Bölüm 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 hepatik hastalık
- Sistemik ketokonazol, siklosporin, itrakonazol ve dronedaron ile eşzamanlı tedavi (Bkz. Bölüm 4.5)
- Antikoagülan tedavi gerektiren prostetik kalp kapakları (Bkz. Bölüm 5.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer enzimlerinde Normal Üst Sınır (NÜS) değerinin >2 katı 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 kullanımını önerilmemektedir.

Hemorajik risk:

PRADAXA kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda ve platelet agregasyonunu inhibe ederek hemostazı 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.

Hayati tehlike yaratan veya kontrol altına alınamayan kanama durumlarında, dabigatranın antikoagülasyon etkisinin hızla geri döndürülmesi gerekirse, spesifik bir geri döndürücü ajan (PRAXBIND, idarucizumab) bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.9).

Böbrek işlevlerinde azalma (CrCl 30–50 ml/dk), ≥ 75 yaş, <50 kg vücut ağırlığı ya da eş zamanlı olarak hafif-orta güçte P-gp inhibitörü (Ör: Amiodaron, kinidin veya verapamil) kullanılması gibi faktörler, plazma dabigatran düzeylerinin yükselmesiyle ilişkilidir (Bkz. Bölüm 4.2,4.5 ve 5.2).

Eş zamanlı tikagrelor kullanılması dabigatrana maruziyeti artırır ve farmakodinamik etkileşim gösterebilir. Bu durum, kanama riskinde artış ile sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 4.5)

Asetil salisilik asit (ASA), klopidogrel veya nonsteroidal antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, özefajit, gastrit veya gastroözefajiyal reflü varlığı gastrointestinal kanama riskini artırır. Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı gastrointestinal kanamayı engellemesi açısından düşünülebilir.

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

Tedavi dönemi boyunca, özellikle de risk faktörlerinden birkaçı bir arada ise, kanama veya anemi belirtilerinin saptanabilmesi açısından yakın klinik gözlem önerilmektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 1'de hemorajik riski arttırabilen faktörler özetlenmiştir. Kontrendikasyonlar için Bölüm 4.3'e bakınız.

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 (Bazı P-gp inhibitörleri kontrendikedir, Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5) <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 (ASA)• Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)• Klopidoğrel• SSRI veya SNRI grubu ilaçlar• Hemostazı bozabilen diğer ilaçlar
Özel hemorajik riskler taşıyan hastalıklar/işlemler	<ul style="list-style-type: none">• Konjenital ya da kazanılmış koagülasyon bozuklukları• Trombositopeni veya fonksiyonel platelet bozuklukları• Yakın tarihteki biyopsi, majör travma• Bakteriyel endokardit• Özefajit, gastrit veya gastroözefajiyal reflü

Majör kanama riskini önemli derecede arttıran lezyon, durum, işlem ve/veya farmakolojik tedavilerin (Ör: NSAİİ, antiplateletler, SSRI ve SNRI grubu ilaçlar gibi, Bkz. Bölüm 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. Bölüm 5.1).

Tablo 2’de kanama riskinde artışla ilişkili olabilecek koagülasyon testi çukurdaki eşik değerleri gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 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

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

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

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

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

Akut iskemik inme tedavisinde fibrinolitik ilaçların kullanılması:

Lokal referans aralığına göre Normal Üst Sınırını (NÜS) aşmayan dTT, ECT veya aPTT değerleri olan hastalarda, akut iskemik inme tedavisinde fibrinolitik ilaçların kullanılması düşünülebilir.

P-gp indükleyicileriyle etkileşim:

PRADAXA ile rifampisin, sarı kantaron (St. John's wort bitkisi (Hypericum perforatum)), karbamazepin veya fenitoin gibi P-gp indükleyicilerin birlikte kullanılmasının dabigatranın plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir. Birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 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. Bölüm 5.2). Bu durum herhangi bir işlemin uygulanmasından önce dikkate alınmalıdır. Böyle durumlarda bir koagülasyon testi (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1) hemostazın iyi durumda olup olmadığını tespit etmek için yararlı olabilir.

Acil cerrahi ve acil prosedürler

Dabigatran eteksilat uygulaması geçici olarak durdurulmalıdır. Antikoagülant etkinin hızla geri döndürülmesi gerekli olduğunda, PRADAXA için geri döndürücü spesifik bir ajan (PRAXBIND, idarucizumab) bulunmaktadır.

Dabigatran tedavisinin geri döndürülmesi, hastaları altta yatan hastalıklarına bağlı trombotik riske maruz bırakır. Eğer hasta klinik olarak stabil ise ve yeterli hemostaz sağlanmışsa, PRAXBIND (idarucizumab) uygulamasından 24 saat sonra PRADAXA tedavisi yeniden başlatılabilir.

Subakut cerrahi/girişimler

Dabigatran eteksilat tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır. Eğer mümkünse, cerrahi/girişim, son dozun verilmesinden sonra en az 12 saat geçinceye kadar geciktirilmelidir. Eğer cerrahi geciktirilemiyorsa, kanama riski artabilir. Kanama riski, girişimin aciliyetine karşı değerlendirilmelidir.

Elektif cerrahi

Eğer mümkünse, PRADAXA, invazif veya cerrahi işlemlerden en az 24 saat önce kesilmelidir. Kanama riski daha yüksek olan hastalarda veya tam hemostaz gerekebilecek majör cerrahi durumunda PRADAXA uygulamasının cerrahiden 2-4 gün önce kesilmesi gerekebilir. Renal yetmezliği olan hastalarda dabigatranın klerensi daha uzun olabilir. Herhangi bir işlemden önce bu durum göz önüne alınmalıdır.

Tablo 3’de invaziv ve cerrahi işlemlerden önce tedaviyi kesme kuralları özetlenmiştir.

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	
		Yüksek kanama riski veya majör cerrahi	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)

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.

Postoperatif dönem:

İnvazif bir işlem veya cerrahi bir girişim sonrasında, klinik durumun uygun olması ve yeterli hemostazın sağlanmış bulunması koşuluyla, mümkün olan en kısa zamanda dabigatran eteksilat uygulamasına tekrar başlanmalıdır.

Kanama veya aşırı maruziyet riski olan hastalar, özellikle orta derecede renal bozukluğu olan hastalar (CrCL 30-50 ml/dk) dikkatle tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

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 kılıfında boyar madde olarak gün batımı sarısı (E 110) içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antikoagülanlar ve antiplatelet agregasyon ajanları:

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

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

Klopidogrel: Bir Faz I çalışmasında genç, sağlıklı, erkek gönüllülerde dabigatran eteksilat ile klopidogrelin birlikte uygulanması sonucunda kapiller kanama zamanlarında, tek başına klopidogrel uygulanmasına kıyasla daha fazla bir uzama saptanmamıştır. Ayrıca, dabigatran için $EAA_{\tau,ss}$ ve $C_{maks,ss}$ değerleri ve dabigatran etkisi için koagülasyon ölçümleri veya klopidogrel etkisi için ölçülen platelet agregasyonu inhibisyonu, kombine tedavi ilgili monoterapilerle 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. Bölüm 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 herhangi bir kanama riskini %12'den sırası ile %18'e ve %24'e çıkarabileceği gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ): Dabigatran eteksilat ile birlikte kısa süreli perioperatif analjezi için verilen NSAİİ'lerin kanama riskinde artış ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Kronik kullanım ile NSAİİ'lar kanama riskini hem dabigatran eteksilat ile hem de varfarin ile yaklaşık %50 oranında arttırmıştır. Bu nedenle kanama riskine bağlı olarak, özellikle eliminasyon yarılanma ömürleri 12 saatin üzerinde olan NSAİİ'lar kullanıldığında, kanama bulguları açısından hastanın yakından izlenmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 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 dabigatran maruziyeti tek başına dabigatran eteksilat (tek doz 220 mg) uygulamasından sonra bulunandan biraz daha düşüktü. Enoksaparin ön tedavisi ile birlikte dabigatran eteksilat uygulamasından sonra, tek başına dabigatran eteksilat uygulamasından sonrasına kıyasla daha yüksek bir anti-FXa/FIIa aktivitesi gözlenmiştir. Bu durumun enoksaparin tedavisinin aktarıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmekte ve klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmektedir. Enoksaparin ön tedavisiyle, dabigatran ile ilişkili diğer antikoagülasyon testlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

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-gp inhibitörleri:

Dabigatran eteksilat, dışarı akış taşıyıcısı P-gp'nin bir substratıdır. P-gp inhibitörleri (amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromisin ve tikagrelor gibi) ile birlikte kullanılmasının, dabigatranın plazma konsantrasyonunun artmasına yol açması beklenir.

Eğer başka türlü özel bir açıklama bulunmuyorsa, dabigatran güçlü P-gp inhibitörleri ile birlikte uygulandığında, yakın klinik gözlem (kanama ya da anemi bulgularının aranması için) gerekir. Artmış dabigatran maruziyetine bağlı olarak kanama riski artan hastaları tespit etmek için bir koagülasyon testi yardımcı olabilir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Şu güçlü P-gp inhibitörleri kontrendikedir: Sistemik ketokonazol, siklosporin, itrakonazol ve dronedaron (Bkz. Bölüm 4.3). Takrolimus ile eş zamanlı tedavi önerilmez. Hafif-orta güçte P-gp inhibitörleri (Ör: Amiodaron, posakonazol, kinidin, verapamil ve tikagrelor) ile birlikte uygulamada dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Ketokonazol: Ketokonazol, 400 mg'lık oral tek dozuyla dabigatranın total $EAA_{0-\infty}$ ve C_{maks} değerlerini sırası ile %138 ve %135, günde bir kez 400 mg'lık tekrarlanan oral ketokonazol dozlarından sonra ise, sırası ile %153 ve %149 oranında arttırmıştır. Doruk konsantrasyonu zamanı, terminal yarılanma ömrü ve ortalama kalış zamanları ketokonazol tarafından etkilenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Sistemik ketokonazol ile birlikte tedavi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Dronedaron: Dabigatran eteksilat ile dronedaron aynı zamanda uygulandığında, 400 mg b.i.d. tekrarlanan dozlarda dronedaron uygulanmasından sonra total dabigatran $EAA_{0-\infty}$ ve C_{maks} değerleri, sırası ile 2,4 ve 2,3 kat (+%136 ve %125) artmıştır. Tek doz 400 mg dronedaron uygulanmasından sonra ise bu parametreler, sırası ile, 2,1 ve 1,9 (+%114 ve %87) artmıştır. Dabigatranın terminal yarılanma ömrü ve renal klerensi dronedarondan etkilenmemiştir. Dronedaronun tek doz veya çoklu dozları dabigatran eteksilattan 2 saat sonra uygulandığında, dabigatran $EAA_{0-\infty}$ değerleri sırası ile 1,3 ve 1,6 kat artmıştır. Dronedaron ile eş zamanlı tedavi kontrendikedir.

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 artmıştır. Etkileşim mekanizması henüz tam olarak açıklanmamıştır. Amiodaronun yarılanma ömrünün uzun oluşu göz önüne alındığında, ilaç etkileşim potansiyeli, amiodaronun kesilmesinden sonra haftalarca devam edebilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Kalça ya da diz replasman cerrahisinden sonra VTE'den korunmak için tedavi edilen hastalarda, eğer dabigatran eteksilat ile birlikte amiodaron veriliyorsa, doz günde bir kez 2 kapsül PRADAXA 75 mg şeklinde uygulanan 150 mg'a azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Dabigatran eteksilat amiodaron ile kombine edildiğinde, özellikle kanama oluşması durumunda ve 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 ortalama %53 ve %56 oranında artmıştır (Bkz. Bölüm 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. Bölüm 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. Bölüm 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 eş zamanlı 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 eş zamanlı dabigatran eteksilat ve verapamil ile tedavi edilen hastalarda PRADAXA dozunun günde 75 mg'a düşürülmesi düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 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 dabigatran eteksilat uygulamasından 2 saat sonra verildiğinde anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir (C_{maks} artışı yaklaşık %10 ve EAA artışı yaklaşık %20). Bu durum, dabigatran absorpsiyonunun 2 saat içinde tamamlanması ile açıklanır (Bkz. Bölüm 4.4).

Klaritromisin: Klaritromisin (günde iki kez 500 mg) sağlıklı gönüllülerde dabigatran 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 anlamlı bir etkileşim göz ardı edilemez. Bu nedenle, dabigatran eteksilat klaritromisin ile kombine edildiğinde, özellikle kanama oluşması durumunda ve hafif-orta derecede renal yetmezliği olan hastalarda yakın klinik gözetim önerilmektedir.

Tikagrelor: Tek doz 75 mg dabigatran eteksilat, 180 mg tikagrelor yükleme dozu ile birlikte uygulandığında, dabigatranın EAA ve C_{maks} değerleri, sırası ile 1,73 ve 1,95 kat (+%73 ve %95) artmıştır. 90 mg. b.i.d. çoklu dozlarda tikagrelor uygulanmasından sonra dabigatrana maruziyetteki artış, C_{maks} ve EAA için sırası ile 1,56 kat ve 1,46 kat (+%56 ve %46) olmuştur.

Eş zamanlı olarak 180 mg tikagrelor yükleme dozu ve 110 mg dabigatran eteksilat (kararlı durumda) uygulandığında, dabigatranın $EAA_{\tau,ss}$ ve $C_{maks,ss}$ değerleri, tek başına verilen dabigatrana kıyasla, sırası ile 1,49 ve 1,65 kat (+%49 ve %65) artmıştır. Tikagrelorun 180

mg'lık yükleme dozu 110 mg dabigatran eteksilattan (kararlı durumda) 2 saat sonra uygulandığında dabigatranın EAA_{τ,ss} ve C_{maks,ss} değerlerindeki artış, tek başına verilen dabigatran eteksilata kıyasla, sırası ile 1,27 ve 1,23 kat (+%27 ve %23) azalmıştır. Yükleme dozu ile tikagrelor başlanması uygulamasında, bu şekilde kademeli tatbik önerilir.

Eş zamanlı olarak 90 mg tikagrelor BID (idame dozu) ile 110 mg dabigatran eteksilat uygulanmasında, sadece dabigatran eteksilat verilmesine kıyasla, ayarlanmış EAA_{τ,ss} ve C_{maks,ss} değerleri sırası ile 1,26 ve 1,29 kat artmıştır.

Şu güçlü P-gp inhibitörleri klinik olarak çalışılmamıştır, fakat *in vitro* sonuçlardan ketokonazol ile olana benzer bir etki beklenebilir: İtrakonazol ve siklosporin. Bu ilaçların PRADAXA ile birlikte kullanımları kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

In vitro koşullarda, takrolimusun P-gp üzerindeki inhibitör etkisinin, itrakonazol ve siklosporinin etkileriyle benzer bir düzeyde olduğu bulunmuştur. Dabigatran eteksilat, klinik olarak, takrolimus ile birlikte çalışılmamıştır. Bununla birlikte, başka bir P-gp substratı (everolimus) ile elde edilen sınırlı klinik veriler, P-gp'nin takrolimus ile inhibisyonunun güçlü P-gp inhibitörleri ile gözlenen etkiden daha zayıf olduğunu düşündürmektedir. Bu verilere dayanarak takrolimus ile eş zamanlı tedavi önerilmez.

Posakonazol da P-gp'yi bir dereceye kadar inhibe eder, ancak klinik olarak çalışılmamıştır. PRADAXA, posakonazol ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

P-gp 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. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Rifampisin: 7 gün süreyle 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. 7. günde rifampisin tedavisinin kesilmesinden sonra rifampisin indükleyici etkisi azalır ve dabigatran maruziyeti referans değere yaklaşır. İkinci bir 7 günden sonra, biyoyararlanımda başka 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-gp substratı:

Digoksin: 24 sağlıklı gönüllüde 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 konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerinde yaklaşık %30 azalma gözlenmiştir. Pantoprazol ve diğer proton pompası inhibitörleri (PPI) klinik çalışmalarda dabigatran eteksilat ile birlikte uygulanmış ve PPI'lar PRADAXA'nın etkililiğini azaltmamıştır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, dabigatran eteksilat tedavisi süresince hamile kalmaktan kaçınılmalıdır.

Gebelik dönemi:

Dabigatran eteksilatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri vardır.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Laktasyon dönemi:

Dabigatranın emzirme sırasında infantlara etkileri konusunda klinik veri bulunmamaktadır. PRADAXA ile tedavi boyunca emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İnsanlara ait herhangi bir veri bulunmamaktadır.

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PRADAXA'nın araba ve makine kullanma becerileri üzerinde ya hiç etkisi yoktur ya da etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Toplam 10.795 hasta, 6 aktif kontrollü VTE önleme çalışmasında, tıbbi ürünün en az bir dozu ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 6.684'ü 150 veya 220 mg günlük PRADAXA dozları ile tedavi edilmiştir.

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

Klinik çalışmalarda sıklığı seyrek olmakla birlikte, majör ya da şiddetli kanamalar oluşabilir ve lokalizasyondan bağımsız olarak sakat bırakabilir, hayati tehlike yaratabilir hatta ölüme sonuçlanabilir.

Advers etkilerin tablolı listesi

Tablo 4'de Sistem Organ Sınıfı başlıkları ve aşağıdaki kural kullanılarak sıklık derecelerine göre sıralanan advers reaksiyonları gösterilmiştir:

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).

Tablo 4: Advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı/Tercih edilen terim	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Hemoglobinde düşme	Yaygın
Anemi	Yaygın olmayan
Hematokritte düşme	Yaygın olmayan
Trombositopeni	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
İlaç hipersensitivitesi	Yaygın olmayan
Anaflaktik reaksiyon	Seyrek
Anjiyoödem	Seyrek
Ürtiker	Seyrek
Döküntü	Seyrek
Prurit	Seyrek
Bronkospazm	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	
İntrakraniyal hemoraji	Seyrek
Vasküler hastalıklar	
Hematom	Yaygın olmayan
Yarada hemoraji	Yaygın olmayan
Hemoraji	Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Epistaksis	Yaygın olmayan

Hemoptizi	Seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	
Gastrointestinal hemoraji	Yaygın olmayan
Rektal hemoraji	Yaygın olmayan
Hemoroidal hemoraji	Yaygın olmayan
Diyare	Yaygın olmayan
Bulantı	Yaygın olmayan
Kusma	Yaygın olmayan
Özofajiyal ülser dahil gastrointestinal ülser	Seyrek
Gastroözofajit	Seyrek
Gastroözofajiyal reflü hastalığı	Seyrek
Abdominal ağrı	Seyrek
Dispepsi	Seyrek
Disfaji	Seyrek
Hepato-biliyer hastalıklar	
Karaciğer fonksiyonlarında anormallik / karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Yaygın
Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan
Aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan
Karaciğer enzimlerinde artış	Yaygın olmayan
Hiperbilirubinemi	Yaygın olmayan
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları	
Deride hemoraji	Yaygın olmayan
Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	
Hemartroz	Yaygın olmayan
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Hematüri dahil genitoürolojik hemoraji	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Enjeksiyon bölgesinde hemoraji	Seyrek
Kateter yerinde hemoraji	Seyrek
Kanlı akıntı	Seyrek
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	
Travmatik hemoraji	Yaygın olmayan
Postprosedürel hematoma	Yaygın olmayan
Postprosedürel hemoraji	Yaygın olmayan
Postprosedürel akıntı	Yaygın olmayan
Yarada sekresyon	Yaygın olmayan
İnsizyon yerinde hemoraji	Seyrek
Postoperatif anemi	Seyrek
Cerrahi ve tıbbi prosedürler	
Yara drenajı	Seyrek
Postprosedürel drenaj	Seyrek

Kanama:

İki pivotal klinik çalışmada, doza göre VTE önlenmesine yönelik tedavi süresi boyunca kanama advers reaksiyonu oluşan hastaların sayısı (%) Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5: Kanama advers reaksiyonu görülen hasta sayısı (%)

	Dabigatran eteksilat 150 mg N (%)	Dabigatran eteksilat 220 mg N (%)	Enoksaparin N (%)
Tedavi edilen	1,866 (100.0)	1,825 (100.0)	1,848 (100.0)
Majör kanama	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Herhangi bir kanama	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

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

- Fatal kanama
- Klinik olarak belirgin ve beklenenden daha fazla kanama ve hemoglobin düzeyinde beklenenin üzerinde, ≥ 20 g/l (1.24 mmol/l'ye karşılık gelir) değerinde düşme
- Klinik olarak belirgin ve beklenenden daha fazla kanama ve ≥ 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 (CT) tarama) ve intrakraniyal ve intraspinal kanama (bilgisayarlı tomografi tarama veya manyetik rezonans görüntüleme) için objektif testlerin uygulanması gerekmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın risk/yarar dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

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. Bölüm 4.4 ve 5.1). Kalibre edilmiş kantitatif bir test (dTT) veya tekrarlanan dTT ölçümleri, belirli dabigatran düzeylerine ulaşma zamanının öngörülebilmesine yardımcı olur (Bkz. Bölüm 5.1). Böylece, gerektiğinde, diyaliz gibi ek tedavi önlemleri başlatılabilir.

Aşırı antikoagülasyon PRADAXA tedavisinin kesilmesini gerektirebilir. 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 hastanın klinik durumuna göre başlatılabilir.

PRADAXA etkisinin hızlı bir şekilde geri döndürülmesinin gerekli olduğu durumlarda, PRADAXA'nın farmakodinamik etkilerini antagonize eden, geri döndürücü spesifik ajan (PRAXBIND, idarucizumab) bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

Koagülasyon faktör konsantreleri (aktive veya inaktive) veya rekombinant Faktör VIIa düşünülebilir. Bu ilaçların 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. Belirtilen bu koagülasyon faktörü konsantrelerinin 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 diyaliz edilebilir, ancak bu yaklaşımın kullanımını konusunda klinik çalışmalarda sınırlı deneyim bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik, Oral direkt trombin inhibitörü
ATC Kodu: B01A E07

Etki mekanizması:

Dabigatran eteksilat, herhangi bir farmakolojik aktivite göstermeyen, küçük molekülü 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 tromboz oluşmasını engeller. Dabigatran aynı zamanda, serbest trombin, fibrine bağlı trombin ve trombin-indüksiyonlu trombosit agregasyonunu da inhibe etmektedir.

Farmakodinamik etkiler

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 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 kantitatif dilüe TT (dTT) testi, beklenen dabigatran plazma konsantrasyonları ile ilişkilendirilebilecek bir dabigatran plazma konsantrasyonu tahmini yapılabilmesini sağlar. Kalibre edilmiş dTT testi, kantifikasyon limiti sınırında veya daha düşük bir dabigatran plazma konsantrasyonu sonucunu gösterirse, TT, ECT veya aPTT gibi ek bir koagülasyon testi düşünülmelidir.

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. Bununla birlikte, yüksek bir aPTT değeri, hastanın antikoagüle olduğunu gösterir.

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 (aPTT eşik değerleri için Bkz. Bölüm 4.4., Tablo 2) kanama riskinde artış olarak 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.

Orta derecede renal bozukluğu olan hastalar (kreatinin klerensi CrCL 30-50 ml/dk) için özel olarak tasarlanmış bir çalışmada hastalar, 150 mg QD dabigatran eteksilat ile tedavi edilmiştir. Doz intervalinin sonunda ölçülen dabigatran geometrik ortalama çukur konsantrasyonu, 29.6-72.2 ng/ml aralığında (25.-75. yüzde aralığı) ve ortalama 47.5 ng/ml olmuştur.

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. persentili 67 ng/ml'dir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)
- aPTT'nin çukurda (bir önceki dozdan 20-28 saat sonra) ölçülen 90. persentili 51 saniyedir ve normalin üst sınırının 1,3 katıdır.

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

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Etnik Köken:

Beyaz ırk, Afrika kökenli-Amerikalı, ispanyol orijinli, japon veya çinli hastalar arasında klinik olarak önemli etnik farklılıklar gözlenmemiştir.

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

İki büyük randomize, paralel gruplu, çift-kör, doz doğrulama araştırmasında, elektif majör ortopedik cerrahi (biri diz replasman cerrahisi ve biri kalça replasman cerrahisi) uygulanan hastalara, cerrahiden sonraki 1-4 saat içinde 75 mg ya da 110 mg PRADAXA, daha sonra da, hemostazın sağlanmış olması kaydıyla, günde bir kez 150 mg ya da 220 mg'lık dozlar veya

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 olmuştur. Toplam olarak, sırasıyla 2.076 (diz) ve 3.494 (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 sonlanım noktasını oluşturmuştur. Major VTE'lerin (PE, proksimal DVT, rutin venografi ile tespit edilmiş semptomatik veya asemptomatik olaylar dahil) bütünü ve VTE ile ilişkili mortalite sekonder sonlanım noktasını oluşturur ve klinik durumu göstermek açısından daha uygun olduğu kabul edilir.

Her iki çalışmanın da sonuçları, PRADAXA 220 mg ve 150 mg'in antitrombotik etkisinin, toplam VTE ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından, enoksaparinle kıyaslandığında, istatistiksel olarak daha aşağı olmadığını göstermiştir. 150 mg doz için majör VTE ve VTE ile ilişkili mortalite insidansının nokta tahmini, enoksaparine göre hafif ölçüde daha kötüydü (Tablo 6). 220 mg doz ile majör VTE'nin nokta tahmininin enoksaparine göre hafifçe daha iyi olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 6).

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

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

RE-MODEL ve RE-NOVATE çalışmalarındaki (5,539 hasta tedavi edilmiştir) hastaların; %51'i eş zamanlı hipertansiyon, %9'u eş zamanlı diyabet, %9'u eş zamanlı 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 sonlanım noktasına ait veriler primer etkililik sonlanım noktasına göre homojendir ve Tablo 6'da gösterilmiştir.

Toplam VTE ile tüm mortalite nedenleri sonlanım noktası verileri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Majör olduğuna karar verilmiş kanama sonlanım noktaları verileri aşağıda Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 6: 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)
Enoksaparine göre risk oranı	0.78	1.09	
%95 GA	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (diz)			
N	506	527	511
İnsidans (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Enoksaparine kıyasla risk oranı	0.73	1.08	
%95 GA	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

GA: Güven aralığı

Tablo 7: RE-MODEL ve RE-NOVATE ortopedik cerrahi çalışmalarında tedavi sırasında görülen total VTE ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin 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 8: 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).

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 3 aydan daha fazla bir zaman önce geçiren 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. Bölüm 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'dir.

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 ulaşılmışla 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 kılıfı olmaksızın alındığında, referans kapsül formülasyonuna kıyasla oral biyoyararlanım, tek doz uygulamasında %75 ve kararlı durumda %37 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 (ör: yiyecek ve içeceklerin üzerine serpiştirme) konusunda uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 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 yarılanma ömrü gözlenir. Yarılanma ömrü dozdan bağımsızdır. Ancak, aşağıda Tablo 9’da gösterildiği gibi, böbrek fonksiyonları bozulmuş ise, yarılanma ömrü uzamaktadır.

Biyotransformasyon:

Dabigatran metabolizması ve atılımı, sağlıklı erkek gönüllülerde tek intravenöz radyoaktif işaretli dabigatran dozunu 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 açilglukuronidler oluşturur. Dört pozisyonel izomer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-açilglukuronid bulunur. Bunların her biri plazmadaki total dabigatranın %10’undan daha 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 PRADAXA uygulamasından sonraki dabigatran maruziyeti (EAA), böbrek yetmezliği olmayanlardakinden yaklaşık 2,7 kat daha yüksektir.

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

Tablo 9: 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 fibrilasyonu olmayan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) 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 kadar bir akım hızında, kanı akım hızı ile orantılıdır. Dabigatranın antikoagülan etkisi azalan plazma konsantrasyonları ile düşmüştür 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. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Yaşlılar:

Yaşlı gönüllülerde yürütülen spesifik Faz 1 farmakokinetik çalışmalarında, genç gönüllülere kıyasla, EAA'da %40 ila 60 ve C_{maks} '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. Bölüm 4.2 ve 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. Bölüm 4.2 ve 4.4). Vücut ağırlığı <50 kg olan hastalar için kısıtlı klinik veri mevcuttur.

Cinsiyet:

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

Etnik köken:

Beyaz ırk, Afrika kökenli-Amerikalı, ispanyol kökenli, japon veya çinli hastalar arasında dabigatran farmakokinetiği ve farmakodinamiği açısından, klinik olarak önemi olan herhangi bir etnik farklılık gözlenmemiştir.

Farmakokinetik etkileşimler:

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

In vitro etkileşim çalışmalarında başlıca izoenzim olan 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 ve yaşamı sürdürmede 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.

Dabigatran eteksilat mezilatın aktif kısmı olan dabigatran çevrede kalıcıdır.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Tartarik asit

Arap zamkı

Hipromelloz

Dimetikon 350

Talk

Hidroksipropil selüloz

Kapsül kılıfı

Karragenan

Potasyum klorür

Titanyum dioksit (E171)

Gün batımı sarısı (E110)

Indigo karmin (E 132)

Hipromelloz

Siyah baskı mürekkebi

Şellak

Siyah demir oksit (E172)

Potasyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

Özel bir önlem gerekmemektedir.

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

PRADAXA kapsüller blisterden alınırken şunlara dikkat edilmelidir:

- Her bir kapsül, blister şeridinden perfore hat boyunca ayrılmalıdır.
- 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