

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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® 150 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı madde(ler):

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, sarımtırak pelletlerle doldurulmuş baskılı kapsüllerdir. Kapakta Boehringer Ingelheim firma sembolü ve gövdede “R150” baskı mevcuttur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PRADAXA 150 mg;

İnme veya geçici iskemik atak öyküsü, ≥ 75 yaş, kalp yetmezliği (New York Kalp Derneği (NYHA) Sınıf $\geq$ II), diabetes mellitus; hipertansiyon gibi risk faktörlerinden bir ya da daha fazlasına sahip, nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde endikedir.

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) tedavisinde ve erişkin hastalarda rekürrent DVT ve PE’nin önlenmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi (SPAF, DVT/ PE):

Risk faktörlerinden biri veya daha fazlasına sahip nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi (SPAF):

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

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolinin (PE) tedavisi ve erişkin hastalarda rekürrent DVT ve PE (DVT/PE) 'nin önlenmesi:

Önerilen günlük PRADAXA dozu, en az 5 gün süre ile kullanılacak bir parenteral antikoagülan tedaviyi takiben, günde iki kez 150 mg'lık birer kapsül şeklinde alınan 300 mg'dır. Tedavi süresi kanama riskine karşı tedavinin yararı dikkatle değerlendirildikten sonra kişiye özgü olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Kısa süreli tedavi (en az 3 ay) geçici risk faktörlerine dayandırılmalıdır (örn. yakın zaman önce yapılmış cerrahi, geçirilmiş travma, immobilizasyon) ve daha uzun süreler kalıcı risk faktörlerine ya da idiyopatik DVT veya PE'ye dayandırılmalıdır.

SPAF, DVT/ PE:

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

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

Aşağıda verilen gruplar için günlük PRADAXA dozu, hastanın tromboembolik riskinin ve kanama riskinin bireysel değerlendirilmesiyle seçilecek olan 300 veya 220 mg'dır:

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

Farmakokinetik ve farmakodinamik analizlere istinaden DVT/PE için önerilen PRADAXA kullanımı, günde iki kez alınan 110 mg'lık birer kapsül şeklinde alınan 220 mg'dır ve bu klinik ortamda çalışılmamıştır.

Daha fazla detay için Bölüm 4.4, 4.5, 5.1 ve 5.2'ye bakınız.

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

Renal fonksiyonların değerlendirilmesi (SPAF, DVT/PE)

Tüm hastalarda:

- PRADAXA ile tedaviye başlamadan önce kreatinin klirensi (CrCL) hesaplanması ile renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalara (CrCL <30 ml/dk) tedavi başlanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda PRADAXA kontrendikedir.
- PRADAXA ile tedavi sırasında, renal fonksiyonlarda azalma olabileceği düşünülen belirli klinik durumlarda da (hipovolemi dehidratasyon, belirli ilaçlarla birlikte kullanılması vb. gibi) böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir.

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

- PRADAXA tedavisi sırasında, yılda en az bir kez veya renal fonksiyonlarda azalma veya bozulma olabileceği düşünülen belirli klinik durumlarda (hipovolemi dehidratasyon, belirli ilaçlarla birlikte kullanılması vb. gibi) gereken şekilde daha sık aralıklarla böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir.

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

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

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

Uygulama şekli (SPAF, DVT/ PE)

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği (SPAF, DVT/PE)

Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL<30 ml/dk) olan hastalarda PRADAXA tedavisi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 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 şeklinde kullanılan 220 mg olarak azaltılması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Böbrek bozukluğu olan hastaların klinik durumunun yakından izlenmesi önerilir.

Karaciğer yetmezliği (SPAF, DVT/PE)

Karaciğer enzimlerinde normalin üst sınırı (NÜS) değerinde >2 yükselme görülen hastalar, ana çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu hasta altgrubunda tedavi deneyimi bulunmamaktadır ve bu nedenle bu hastalarda PRADAXA kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Yaşamı sürdürme üzerinde etkisi olabileceği beklenen hepatik bozukluklarda veya hastalıklarda PRADAXA kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon (SPAF)

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

Pediyatrik popülasyon (DVT/PE)

PRADAXA'nın, 18 yaşın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Halihazırda mevcut veriler bölüm 4.8 ve 5.1'de tanımlanmıştır; ancak pozolojide herhangi bir tavsiye yapılamaz.

Geriatrik popülasyon (SPAF, DVT/PE)

75-80 yaşındaki hastalar, günde iki kez 150 mg'lık birer kapsül şeklinde alınan 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 birer kapsül şeklinde alınan 220 mg günlük doz uygulanabilir. (Bkz. Bölüm 4.4)

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

Yaşlı hastalarda (>75 yaş) renal bozukluk sıklıkla görülebileceği için, PRADAXA ile tedaviye başlamadan önce, CrCL hesaplanarak renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda (CrCL<30 ml/dk) tedaviye başlanmamalıdır. PRADAXA kullanan hastalarda yılda en az bir kez veya renal fonksiyonlarda azalma veya bozulma olabileceği düşünülen belirli klinik durumlarda da (hipovolemi, dehidratasyon, belirli ilaçlarla birlikte kullanılması v.b. gibi) gerektiği şekilde daha sık aralıklarla böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Vücut ağırlığı (SPAF, DVT/ PE)

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

PRADAXA ile hafif-orta etkili P-glikoprotein (P-gp) inhibitörlerinin (amiodaron, kinidin ya da verapamil) eş zamanlı kullanımı (SPAF, DVT/PE)

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

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

Kanama riski taşıyan hastalar (SPAF, DVT/PE)

Kanama riskinin yüksek olduğu hastalar (Bkz. Bölüm 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. Bölüm 4.4) yapılması yardımcı olabilir. Yüksek kanama riski olan hastalarda aşırı dabigatran maruziyeti tesbit edilirse, günde iki kez 110 mg'lık birer kapsül şeklinde toplam 220 mg günlük doz kullanımı önerilmektedir. Klinik olarak önemli bir kanama tesbit edilirse tedavi kesilmelidir.

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

Cinsiyet (SPAF, DVT/PE)

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

Diğer tedavilere geçiş (SPAF DVT/PE)

PRADAXA tedavisinden parenteral antikoagülanlara geçiş:

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

Parenteral antikoagülan tedavisinden PRADAXA'ya geçiş:

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

PRADAXA'dan Vitamin K antagonistlerine (VKA) geçiş:

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

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

PRADAXA INR değerlerini arttırabileceğinden, INR testi PRADAXA tedavisinin kesilmesinden en az 2 gün sonrasında VKA'nın etkisini daha iyi yansıtabilir. O zamana dek INR değerlerinin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.

Vitamin K antagonistlerinden PRADAXA'ya geçiş:

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

Kardiyoversiyon (SPAF, DVT/PE)

Hastalar kardiyoversiyon uygulanırken PRADAXA almaya devam edebilirler.

Dozun unutulması (SPAF DVT/ PE)

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 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 önemli kanamalar
- Majör kanama için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülen lezyon veya durumlar (Ör: Mevcut veya yeni geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon, kanama riski yüksek malign neoplazmların varlığı, yeni geçirilmiş beyin veya spinal yaralanmalar, yakın zamanda geçirilmiş beyin, spinal veya oftalmik cerrahi, yeni geçirilmiş intrakraniyal hemoraji, bilinen veya şüphe edilen özefagus varisleri, arteriyovenöz malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal veya intraserebral vasküler anomaliler)
- Herhangi bir diğer antikoagülan bir ajanla eşzamanlı kullanım (Örneğin antikoagülan tedaviden PRADAXA tedavisine veya PRADAXA tedavisinden antikoagülan tedavisine geçilen (Bkz. Bölüm 4.2) 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 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 enzimleri >2 normal üst sınır yüksek olan hastalar ana çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu hasta altgruplarında tedavi deneyimi yoktur, bu nedenle bu gruplarda PRADAXA kullanımı önerilmemektedir.

Hemorajik risk

Bütün antikoagülanlar ile olduğu gibi, PRADAXA, kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda ve platelet agregasyonunu inhibe ederek homeostazı etkileyen ilaçlarla eş zamanlı kullanım durumlarında dikkatle kullanılmalıdır. PRADAXA tedavisi sırasında herhangi bir bölgede kanama ortaya çıkabilir. Hemogloblin 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 birlikte 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 ise, kanama riskinde artış ile sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda, inme ve sistemik embolinin engellenmesi çalışmasında, dabigatran eteksilat, daha yüksek major gastrointestinal kanama oranları ile ilişkili bulunmuştur. Günde iki kez 150 mg şeklindeki uygulanması ile bu artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Riskteki bu artış yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) görülmüştür. Asetil salisilik asit, klopidoğrel veya nonsteroidal antiinflatuvar kullanımı ve özefajit, gastrit veya gastroözefagiyal reflü varlığı da gastrointestinal kanama riskini artırır. Bu atriyal fibrilasyonlu hastalarda, günde iki kez 110 mg'lık birer kapsül şeklinde verilen 220 mg doz düşünülmeli ve Bölüm 4.2'de yer alan pozoloji önerileri izlenmelidir. Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı gastrointestinal kanamayı engellemesi açısından düşünülebilir.

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

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

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

Tablo 1: Hemorajik riski artırabilen faktörler.

Farmakodinamik ve kinetik faktörler	≥ 75 yaş
Dabigatran plazma seviyelerini yükselten faktörler	<u>Majör:</u> - 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> - Düşük vücut ağırlığı (<50 kg)
Farmakodinamik etkileşimler	- Asetil salisilik asit - Nonsteroidal antiinflammatuvar ilaçlar (NSAİİ) - Klopidogrel - SSRI veya SNRI grubu ilaçlar - Homeostazı bozabilen diğer ilaçlar
Özel hemorajik riskler taşıyan hastalıklar/işlemler	- 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 artıran 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 değerlendirilmesi yapılmalıdır. PRADAXA sadece elde edilecek yarar kanama riskinden fazla ise kullanılmalıdır.

PRADAXA tedavisinde genel olarak rutin antikoagülan takip gerekmez. Bununla birlikte, dabigatran ile ilişkili antikoagülasyonun ölçümü, ek risk faktörlerin varlığında dabigatrana çok yüksek maruziyetten kaçınmak için yararlı olabilir. INR testi PRADAXA kullanan hastalarda güvenilir değildir ve hatalı pozitif INR yükselmeleri bildirilmiştir. Bu nedenle INR testi yapılmamalıdır. Dilüe trombin zamanı (dTT), ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) faydalı bilgiler sağlayabilir. Ancak bu testler standardize edilmemiştir ve sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır (Bkz. 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)	Endikasyon
	SPAF ve DVT/PE
dTT [ng/ml]	>200
ECT [normalin üst sınır değerinin x-katı]	>3
aPTT [normalin üst sınır değerinin x-katı]	>2
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 tesbit 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 ajanların kullanımı

Lokal referans aralığına göre normalin üst sınırını 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 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) homeostazın iyi durumda olup olmadığını tesbit etmek için yararlı olabilir.

Preoperatif dönem

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)

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

Spinal anestezi/Epidural anestezi/Lomber ponksiyon

Spinal anestezi gibi prosedürler, tam bir hemostatik fonksiyonu gerektirebilir.

Spinal ya da epidural hematoma riski, travmatik ya da tekrarlı ponksiyon uygulanan olgularda ve uzun süreli epidural kateter kullanımı halinde artış gösterebilir. Bir kateterin çıkarılmasının ardından, ilk PRADAXA dozu uygulanmadan önce en az 2 saatlik bir aranın geçmesi gereklidir.

Bu hastalar spinal ya da epidural hematoma nörölojik bulguları 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 böbrek yetmezliği olan hastalar (CrCL 30-50 ml/dk) dikkatle tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4, 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.

Miyokard infarktüsü (MI)

Miyokard İnfarktüsü (SPAF)

RE-LY Faz III çalışmasında (Bkz. Bölüm 5.1) genel miyokard infarktüsü (MI) oranı, günde iki kez dabigatran eteksilat 110 mg, günde iki kez dabigatran eteksilat 150 mg ve varfarin kullanan hastalarda sırasıyla, yılda %0.82, %0.81 ve %0.64 bulunmuştur. Varfarin ile karşılaştırıldığında dabigatran ile rölatif risk %29 ve %27 oranında artmıştır. Tedaviden bağımsız olarak, en yüksek mutlak MI riski, benzer rölatif riskle, şu alt gruplarda görülmüştür: Geçirilmiş MI, diyabet 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 klopidoğrel alan veya tek başına klopidoğrel alan hastalarda MI riski daha yüksek bulunmuştur.

Miyokard İnfarktüsü (DVT/PE)

Üç aktif kontrollü çalışmada dabigatran eteksilat alan hastalarda varfarin alan hastalara göre daha yüksek oranda MI bildirilmiştir : Kısa süreli RE-COVER ve RE-COVER II çalışmaları %0.4'e karşı %0.2 ve uzun süreli RE-MEDY çalışmasında %0.8'e karşı %0.1. Bu çalışmada artış istatistikî olarak anlamlıdır (p=0.022).

Dabigatran eteksilat ile plaseboyu karşılaştıran RE-SONATE çalışmasında, MI oranları dabigatrat eteksilat alan hastalarda %0.1 ve plasebo alan hastalarda %0.2 idi.

Aktif Kanser Hastaları (DVT/PE)

Aktif kanserli DVT/PE hastaları için etkililik ve güvenlilik belirlenmemiştir.

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 artırabilecek aşağıdaki ilaçlar ile ilgili ya hiç deneyim yoktur ya da deneyim sınırlıdır: Fraksiyone edilmemiş heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH) ve heparin türevleri (fondaparinux, desirudin),

trombolitik ajanlar 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 sülfonpirazon (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda, Faz III RE-LY çalışmasından (Bkz. Bölüm 5.1) elde edilen verilerde antiplateletler, ASA veya klopidoğrelin eş zamanlı kullanılmasının hem dabigatran eteksilat ile hem de varfarin ile görülen majör kanama oranlarını yaklaşık 2 kat arttırdığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Asetil salisilik 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 sırası ile %12'den %18'e ve %24'e çıkarabileceği gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ): Dabigatran eteksilat ile birlikte kısa süreli perioperatif analjezi için verilen NSAİİ'lerin kanama riskinde artış ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. RE-LY çalışmasındaki kronik kullanım ile NSAİİ'ler 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'ler kullanıldığında, kanama bulguları açısından hastanın yakından izlenmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH): Enoksaparin gibi DMAH'ların dabigatran eteksilat ile birlikte kullanımları henüz özel olarak araştırılmamıştır. Üç gün süreli, günde bir kez s.c 40 mg enoksaparin tedavisinden geçiş yapıldığında, son enoksaparin dozundan 24 saat sonra sistemik dabigatran maruziyeti, tek başına dabigatran eteksilat (tek doz 220 mg) uygulanmasından sonra bulunandan biraz daha düşüktü. Enoksaparin ön tedavisi ile birlikte dabigatran eteksilat uygulanmasından 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.

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-gp inhibitörleri:

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

Eğer başka türlü özel bir açıklama bulunmuyorsa, dabigatran P-gp inhibitörleriyle birlikte uygulandığında, yakın klinik gözetim (kanama ve anemi bulgularının aranması için) gereklidir. 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 inhibitörlerinin kullanımı kontrendikedir: Sistemik ketokonazol, siklosporin, itrakonazol ve dronedaron (Bkz. Bölüm 4.3). Takrolimus ile eş zamanlı tedavi önerilmez. Hafif -orta güçte P-gp inhibitörleri ile dikkatli kullanım gereklidir (Ör: Amiodaron, posakonazol, kinidin verapamil ve tikagrelor) (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Ketokonazol: Ketokonazol, 400 mg'lık oral tek dozuyla dabigatranın total $EAA_{0-\infty}$ and C_{maks} değerlerini sırası ile %138 ve %135 oranında, günde bir kez 400 mg'lık tekrarlanan oral dozlarından sonra ise sırası ile %153 ve %149 oranında artırır. Doruk konsantrasyonu zamanı, terminal yarılanma ömrü ve ortalama 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 eş zamanlı 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 kat (+%114 ve %87) artmıştır. Dabigatranın terminal yarılanma ömrü ve renal klerensi dronedarondan etkilenmemiştir. Dronedaronun tek dozu veya çoklu dozları dabigatran eteksilattan 2 saat sonra uygulandığında, dabigatran $AUC_{0-\infty}$ 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 uzun yarılanma ömrü nedeniyle etkileşim, amiodaronun kesilmesinden sonra haftalar boyunca devam edebilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Dabigatran eteksilat amiodaron ile kombine edildiğinde, özellikle kanama oluşması durumunda ve hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, yakın klinik gözetim 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. Bölüm 4.2 ve 4.4). Birlikte kullanım halinde, özellikle kanama olması halinde ve hafif-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 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.

Hastalarda eş zamanlı dabigatran eteksilat ve verapamil kullanılması halinde PRADAXA dozu, günde iki kez 110 mg'lık birer kapsül şeklinde alınan 220 mg'a düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Özellikle kanama olması halinde, bilhassa hafif-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: Sağlıklı gönüllülerde klaritromisin (günde iki kez 500 mg) 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, klaritromisinle kombine edildiğinde, klinik olarak anlamlı bir etkileşim göz ardı edilemez. Bu nedenle dabigatran eteksilat klaritromisin ile kombine edildiğinde, özellikle kanama kanama oluşması durumunda ve hafif-orta derecede böbrek 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 hal) uygulandığında, dabigatranın EAA_{τ,ss} ve C_{maks,ss} değerleri yalnız 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 hal) 2 saat sonra uygulandığında dabigatranın EAA_{τ,ss} ve C_{maks,ss} değerleri yalnız verilen dabigatran eteksilata kıyasla sırası ile 1.27 ve 1.23 kat (+%27 ve %23) artmıştır. 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 kullanımı 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 de P-gp'i 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 prob indükleyici 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'in dabigatran maruziyeti üzerindeki indükleyici etkisi azalarak 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 seretonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya selektif seretonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile eş zamanlı tedavi:

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

Gastrik pH:

Pantoprazol: PRADAXA pantoprazol ile birlikte kullanıldığında, dabigatranın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan değerinde yaklaşık %30 azalma gözlenmiştir. Pantoprazol ve diğer proton pompası inhibitörleri (PPI) klinik çalışmalarda dabigatran eteksilat ile birlikte kullanılmıştır 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, tedavi süresince hamile kalmaktan kaçınmalıdırlar.

Gebelik dönemi:

Dabigatran eteksilatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı sayıda veri vardır.

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

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

Laktasyon dönemi:

Dabigatranın emzirme sırasında infant üzerindeki etkileri konusunda klinik veri bulunmamaktadır. PRADAXA tedavisi sırasında 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 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'nın araba ve makine kullanma becerileri üzerinde ya hiç etkisi yoktur ya da etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Atrial fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinin incelendiği pivotal çalışmada, toplam 12.042 hastada dabigatran eteksilat kullanılmıştır. 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.

İki aktif kontrollü DVT/PE tedavisi çalışmasında (RE-COVER ve RE-COVER II), toplam 2.553 hasta dabigatran eteksilatın güvenlilik analizlerine dahil edilmiştir. Tüm hastalar günde iki kez

150 mg dabigatran eteksilat dozu almıştır. Gerek dabigatran eteksilat gerekse varfarin tedavisinde görülen advers etkiler, parenteral tedavinin kesilmesinden sonra dabigatran eteksilat veya varfarinin ilk alınmasından itibaren sayılmıştır (sadece oral tedavi dönemi). Böylece, dabigatran tedavisi sırasında görülen tüm advers etkiler dahil edilmiştir. Varfarin tedavisi sırasında ortaya çıkan tüm advers etkiler de, varfarin tedavisi ile parenteral tedavi arasındaki çakışan dönem hariç dahil edilmiştir.

Aktif kontrollü DVT/PE önleme çalışması RE-MEDY’de ve plasebo kontrollü DVT/PE önleme çalışması RE-SONATE’de toplam 2.114 hasta tedavi edilmiştir. Tüm hastalar günde iki kez 150 mg dozda dabigatran eteksilat almıştır.

Toplam olarak, inme ve sistemik embolinin engellenmesi için tedavi edilen (3 yıla kadar uzun dönemli tedavi) atriyal fibrilasyonlu hastaların %22’si DVT/PE tedavisinde hastaların %14’ü ve DVT/PE gelişmesini önlemek için tedavi edilen hastaların %15’i advers reaksiyonlar yaşamıştır.

En sık bildirilen advers reaksiyon kanamadır. Kanama, toplamda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi için uzun süre tedavi edilen atriyal fibrilasyonlu hastaların yaklaşık %16.6’sında, DVT/PE için tedavi edilen hastaların %14.4’ünde ortaya çıkmıştır. Ayrıca, DVT/PE önleme çalışması RE-MEDY’de hastaların %19.4’ünde ve DVT/PE önleme çalışması RE-SONATE’de hastaların %10.5’nde kanama görülmüştür.

Her üç endikasyon için tedavi edilen popülasyonlar karşılaştırılabilir olmadığından ve kanama olayları çeşitli sistem organ sınıflarına (SOS) dağıldığı için, majör ve herhangi bir kanama için özet tanımlar, endikasyona göre sınıflandırılmış ve aşağıda Tablo 5, 6, 7 ve 8’de verilmiştir.

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

Advers reaksiyonların tablolı listesi

Tablo 4, “Atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik inme ve sistemik embolizmin (SEE’nin) önlenmesi çalışması ile DVT/PE tedavisi ve DVT/PE önlenmesi çalışmalarında tanımlanan advers reaksiyonlar verilmiştir. Sistem organ sınıflarındaki (MedDRA) başlıklara ve aşağıdaki kural kullanılarak sıklık derecelerine göre sıralanmışlardır:

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

	Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve SEE’nin önlenmesi	DVT/PE tedavisi ve DVT/PE önlenmesi
Sistem organ sınıfı/advers etki		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Anemi	Yaygın	Yaygın olmayan
Hemoglobinde düşme	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Trombositopeni	Yaygın olmayan	Seyrek
Hematokritte düşme	Seyrek	Bilinmiyor
Bağıışıklık sistemi hastalıkları		

İlaç aşırı duyarlılığı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Döküntü	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kaşıntı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Anafilaktik reaksiyon	Seyrek	Seyrek
Anjiyoödem	Seyrek	Seyrek
Ürtiker	Seyrek	Seyrek
Bronkospazm	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları		
İntrakraniyel hemoraji	Yaygın olmayan	Seyrek
Vasküler bozukluklar		
Hematom	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Hemoraji	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		
Epistaksis	Yaygın	Yaygın
Hemoptizi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar		
Gastrointestinal hemoraji	Yaygın	Yaygın
Abdominal ağrı	Yaygın	Yaygın olmayan
Diyare	Yaygın	Yaygın olmayan
Dispepsi	Yaygın	Yaygın
Bulantı	Yaygın	Yaygın olmayan
Rektal hemoraji	Yaygın olmayan	Yaygın
Hemoroidal hemoraji	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Gastrointestinal ülser	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Gastroözefajit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Gastroözefagial reflü hastalığı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Disfaji	Yaygın olmayan	Seyrek
Hepato-bilier hastalıkları		
Hepatik fonksiyonlarda anormallik /karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Hepatik enzimlerde artma	Seyrek	Yaygın olmayan
Hiperbilirubinemi	Seyrek	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Cilt kanaması	Yaygın	Yaygın
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Hemartroz	Seyrek	Yaygın olmayan
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		
Genitoürolojik hemoraji (hematüri dahil)	Yaygın	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Enjeksiyon bölgesinde	Seyrek	Seyrek

hemoraji		
Kateter bölgesinde hemoraji	Seyrek	Seyrek
Yaralanma ve zehirlenme, cerrahi ve tıbbi prosedürler		
Travmatik hemoraji	Seyrek	Yaygın olmayan
İnsizyon bölgesinde hemoraji	Seyrek	Seyrek

Kanama:

Risk faktörlerden biri veya daha fazlası olan nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu yetişkin hastalarda inme ve SEE'nin önlenmesi (SPAF):

Tablo 5, atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik inme ve sistemik emboliyi önleme tedavisini test eden pivotal çalışmada görülen kanama olaylarını “majör”, “minör” ve “herhangi bir kanama” şeklinde sınıflandırarak göstermektedir:

Tablo 5: Atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik inme ve sistemik embolizmi önleme tedavisini araştıran çalışmada ortaya çıkan kanama olayları

	Dabigatran eteksilat 110 mg günde iki kez	Dabigatran eteksilat 150 mg günde iki kez	Varfarin
Randomize edilen gönüllüler	6,015	6,076	6,022
Majör kanama	347 (%2.92)	409 (%3.40)	426(%3.61)
İntrakraniyal kanama	27 (%0.23)	39 (%0.32)	91 (%0.77)
GI kanama	134 (%1.13)	192 (%1.60)	128 (%1.09)
Fatal kanama	26 (%0.22)	30 (%0.25)	42 (%0.36)
Minör kanama	1,566 (%13.16)	1,787 (%14.85)	1,931 (%16.37)
Herhangi bir kanama	1,759 (%14.78)	1,997 (%16.60)	2,169 (%18.39)

Majör kanama olarak tanımlama için şu kriterlerden birinin veya daha fazlasının karşılanması gereklidir:

Hemoglobinde en az 20 g/l azalmaya yol açan veya en az 2 ünite tam kan veya hücre transfüzyonuna neden olan kanama.

Kritik bir alan veya organda semptomatik kanama: intraoküler, intrakraniyal, intraspinal, kompartman sendromu ile birlikte 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 intrakraniyal kanama, hemoglobinde en az 50 g/l azalmaya yol açan kanama, en az 4 ünite tam kan veya hücre transfüzyonuna neden olma, intravenöz inotropik ajanların kullanılmasını gerektirecek kadar hipotansiyona yol açan kanama, cerrahi girişime ihtiyaç duyacak kanama.

Günde iki kez 110 mg veya 150 mg dabigatran eteksilata randomize edilen hastalarda, varfarin ile karşılaştırıldığında, hayati tehlike yaratan kanama ve intrakraniyal kanama riski anlamlı oranda daha düşüktür [p<0.05]. Dabigatran eteksilatın toplam kanama oranı da her iki doz yitiliğinde anlamlı olarak daha düşüktür. Günde iki kez dabigatran eteksilat 110 mg'a randomize

edilen hastalarda, varfarin ile karşılaştırıldığında, majör kanamalar açısından anlamlı olarak daha düşük risk bulunmuştur (tehlike oranı 0.81 [p=0.0027]). Günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilata randomize edilen hasta grubunda, varfarin ile karşılaştırıldığında, majör GI kanama riski anlamlı olarak daha yüksektir (tehlike oranı 1.48 [p=0.0005]). Bu etki başlıca 75 yaş ve üzerindeki hastalarda görülmüştür.

Dabigatranın inme ve sistemik emboliyi önleme ve intraserebral kanama riskinin azaltılmasına yönelik klinik yararı, varfarine kıyasla, her bir alt grupta korunmuştur (Ör: renal bozukluk, yaş, anti-platelet 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.

Derin ven trombozu(DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) tedavisi ve rekürrent DVT ve PE önlenmesi (DVT/PE tedavisi):

Tablo 6, derin ven trombozu (DVT) ve/veya pulmoner embolizmin (PE) tedavisini araştıran birleştirilmiş pivotal çalışmalar; RE-COVER ve RE-COVER II’de görülen kanama olaylarını göstermektedir. Birleştirilmiş çalışmalarda, majör kanamanın primer güvenlik sonlanım noktası, majör veya klinik olarak ilişkili kanama ya da herhangi bir kanama nominal alfa değeri %5’de varfarinden anlamlı şekilde daha düşüktü.

Tablo 6: Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) tedavisini araştıran RE-COVER ve RE-COVER II çalışmalarında görülen kanama olayları

	Dabigatran eteksilat 150 mg günde 2 iki kez	Varfarin	Varfarine göre tehlike oranı (%95 güven aralığı)
Güvenlilik analizine dahil edilen hastalar	2.456	2.462	
Major kanama olayları	24 (% 1.0)	40 (% 1.6)	0.60 (0.36-0.99)
Intrakraniyal kanama	2 (% 0.1)	4 (% 0.2)	0.50 (0.09-2.74)
Majör GI kanama	10 (%0.4)	12 (%0.5)	0.83 (0.36, 1.93)
Hayati tehlike arzeden kanama	4 (% 0.2)	6 (% 0.2)	0.66 (0.19-2.36)
Major kanama olayları/klinik olarak önemli kanamalar	109 (% 4.4)	189 (%7.7)	0.56 (0.45-0.71)
Herhangi bir kanama	354 (% 14.4)	503 (% 20.4)	0.67 (0.59-0.77)
Herhangi bir GI kanama	70 (%2.9)	55 (%2.2)	1.27 (0.90, 1.82)

Her iki tedavi için kanama olayları, parenteral tedavinin kesilmesinden sonra, dabigatran eteksilat veya varfarinin ilk dozunun alınmasından itibaren sayılmıştır (sadece oral tedavi dönemi). Böylece, dabigatran tedavisi sırasında görülen tüm kanama olayları dahil edilmiştir. Varfarin tedavisi sırasında ortaya çıkan tüm kanama olayları da, varfarin tedavisi ve parenteral tedavi arasındaki çakışan dönem hariç, dahil edilmiştir.

Majör kanama olaylarının tanımlanması, Uluslararası Tromboz ve Homeostaz Derneğinin önerileri doğrultusunda yapılmıştır. Aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılayan bir kanama, MKO olarak sınıflandırılmıştır:

- Fatal kanama

- Kritik bir alan veya organda semptomatik kanama (intrakraniyal, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, intraartiküler, perikardiyal kanama veya kompartman sendromu ile birlikte intramüsküler kanama. Kritik bir alanda veya organda görülen bir kanamanın major kanama olayı olarak sınıflandırılması için, semptomatik bir klinik tablo ile ilişkili olmalıdır.
- Hemoglobinde en az 20 g/l (1.24 mmol/l) veya daha fazla azalmaya yol açan veya 2 ünite veya daha fazla tam kan veya eritrosit hücresi transfüzyonuna neden olan kanama.

Tablo 7, Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) önlenmesini araştıran pivotal çalışma; RE-MEDY’de ortaya çıkan kanama olaylarını göstermektedir. Bazı kanama olayları ((major kanama olayları/klinik olarak önemli kanamalar); herhangi bir kanama) dabigatran eteksilat alan hastalarda, nominal alfa değeri %5’de varfarin alanlara kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktü.

Tablo 7: Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) tedavisini araştıran RE-MEDY çalışmasında görülen kanama olayları

	Dabigatran eteksilat 150 mg günde iki kez	Varfarin	Varfarine göre tehlike oranı (%95 Güven Aralığı)
Güvenlilik analizine dahil edilen hastalar	1,430	1,426	
Major kanama olayları	13 (% 0.9)	25 (% 1.8)	0.54(0.25-1.16)
Intrakraniyal kanama	2 (% 0.1)	4 (% 0.3)	Hesaplanamaz*
Majör GI kanama	4 (%0.3)	8 (%0.5)	Hesaplanamaz*
Hayati tehlike arzeden kanama	1 (% 0.1)	3 (% 0.2)	Hesaplanamaz*
Major kanama olayları/klinik olarak önemli kanamalar	80 (% 5.6)	145 (%10.2)	0.55 (0.41-0.72)
Herhangi bir kanama	278 (% 19.4)	373 (% 26.2)	0.71 (0.61-0.83)
Herhangi bir GI kanama	45 (%3.1)	32 (%2.2)	1.39 (0.87, 2.20)

*Tehlike oranı herhangi bir olay ya da kohort/tedavi olmadığından tahmin edilebilir değildir.

MKO’ların tanımlanması, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneğinin önerileri doğrultusunda RE-COVER ve RECOVER II’de verildiği şekilde yapılmıştır.

Tablo 8 Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) önlenmesini araştıran pivotal çalışma RE-SONATE’de ortaya çıkan kanama olaylarını göstermektedir. Major kanama olayları/klinik olarak önemli kanamaların kombinasyon oranı ve herhangi bir kanamanın oranı plasebo alan hastalarda dabigatran eteksilat alanlara kıyasla, nominal alfa değeri %5’de anlamlı şekilde daha düşüktü.

Tablo 8: Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) tedavisini araştıran RE-SONATE çalışmasında görülen kanama olayları

	Dabigatran eteksilat 150 mg günde iki kez	Plasebo	Plaseboya göre tehlike oranı (%95 Güven Aralığı)
Güvenlilik analizine dahil edilen hastalar	684	659	
Major kanama olayları	(%0.3)	0	Hesaplanamaz*
Intrakraniyal kanama	0	0	Hesaplanamaz*
Majör GI kanama	2 (%0.3)	0	Hesaplanamaz*

Hayati tehlike arzeden kanama	0	0	Hesaplanamaz*
Major kanama olayları/klinik olarak önemli kanamalar	36 (% 5.3)	13 (%2.0)	2.69 (1.43-5.07)
Herhangi bir kanama	72 (% 10.5)	40 (% 6.1)	1.77 (1.20-2.61)
Herhangi bir GI kanama	5 (%0.7)	2 (%0.3)	2.38 (0.46, 12.27)

*Tehlike oranı herhangi bir olay ya da kohort/tedavi olmadığından tahmin edilebilir değildir.

MKO'ların tanımlanması, Uluslararası Tromboz ve Homeostaz Derneğinin önerileri doğrultusunda RE-COVER ve RE-COVER II'de verildiği şekilde yapılmıştır.

Miyokard infarktüsü

Risk faktörlerden biri veya daha fazlası olan nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu yetişkin hastalarda inme ve SEE'nin önlenmesi (SPAF)

RE-LY çalışmasında dabigatran eteksilat varfarin ile karşılaştırılmış ve yıllık miyokard infarktüs oranı %0.64'ten (varfarin) %0.82'ye (dabigatran eteksilat günde iki kez 110 mg) ve %0.81'e (dabigatran eteksilat günde iki kez 150 mg) yükselmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) tedavisi ve erişkinlerde rekürrent DVT ve PE önlenmesi tedavisi (DVT/PE)

Üç aktif kontrollü çalışmada, dabigatran eteksilat alan hastalarda varfarin alanlardan daha yüksek Mİ oranı bildirilmiştir: Kısa süreli RE-COVER ve RE-COVER II çalışmalarında %0.4'e karşı %0.2 ve uzun süreli RE-MEDY çalışmasında %0.8'e karşı %0.1. Bu çalışmada artış istatistikî olarak anlamlıdır (p=0.022).

Dabigatran eteksilatın plasebo ile kıyaslandığı RE-SONATE çalışmasında Mİ oranı dabigatran eteksilat alan hastalarda %0.1'di ve plasebo alan hastalarda %0.2 idi (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik Popülasyon (DVT/PE)

1160.88 kodlu klinik çalışmada, primer VTE tanısı alan 9 adolesan hastaya (yaşları 12-<18) başlangıç olarak oral yolla 1.71 (± %10) mg/kg vücut ağırlığı dozunda dabigatran eteksilat verilmiştir. Dilüe trombin zamanı testi ile tayin edilen dabigatran konsantrasyonuna ve klinik değerlendirmeye dayanarak doz, hedef doz olan 2.14 (± %10) mg/kg vücut ağırlığı dabigatran eteksilat dozuna uyarlanmıştır. Tedavide, 2 hastada (%22.1) ilişkili hafif advers etkiler (gastroözefagial reflü/abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık) ve 1 hastada da (%11.1) dabigatran eteksilatın kesilmesinden >3 gün sonra ortaya çıkan ve ilişkili olmayan ciddi bir advers olay (bacakta rekürrent VTE) görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'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. Dabigatranın spesifik bir antidotu yoktur.

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

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

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

Proteine bağlanma düşük olduğu için dabigatran diyaliz edilebilir, ancak bu yaklaşımın kullanımı 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: B01AE07

Etki mekanizması

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

Trombin (Serin proteaz) koagülasyon süreci sırasında fibrinojenin fibrin haline dönüşmesini sağladığı için, bu maddenin inhibisyonu 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 a PTT'yi uzatır.

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

ECT, direkt trombin inhibitörlerinin aktivitelerinin direkt ölçümünü sağlar.

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

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

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

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

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

DVT ve PE tedavisi için günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat ile tedavi edilen hastalarda, dozun uygulanmasından sonraki 10-16 saat içinde, doz intervalinin sonunda (yani 150 mg dabigatran akşam dozundan 12 saat sonra) çukurda ölçülen dabigatranın geometrik ortalama çukur konsantrasyonu 38.6 - 94.5 ng/ml (25.-75. persentil aralığı) aralığında 59.7 ng/ml bulunmuştur.

Günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat ile DVT ve PE tedavisi;

- Çukurda (Önceki dozdan 10-16 saat sonra) ölçülen dabigatran plazma konsantrasyonlarının 90. persentili yaklaşık 146 ng/ml'dir.

- Çukurda ölçülen (Önceki dozdan 10-16 saat sonra) ECT, %90'ında gözlenen 74 saniye süreli ECT uzamasını referans alan normalin üst sınırını yaklaşık 2.3 kat arttırmıştır.
- Çukurda ölçülen aPTT değerinin (Önceki dozdan 10-16 saat sonra) %90'ı 62 saniyedir ve normalin üst sınırının 1.8 katıdır.

Günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat ile rekürrent DVT ve PE önlenmesi için tedavi edilmiş hastalardan elde edilmiş herhangi bir farmakokinetik veri yoktur.

Klinik etkililik ve güvenlilik (SPAF)

Risk faktörlerinden biri ya da daha fazlasına sahip nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda inme ve SEE'nin önlenmesi:

Dabigatran eteksilatın etkililiğine yönelik klinik kanıtlar RE-LY (Uzun dönemli antikoagülan tedavinin randomize değerlendirmesi) çalışmasından gelmektedir. Bu çalışma, orta ile yüksek derecede inme ya da sistemik embolizm riski taşıyan atriyal fibrilasyonlu hastalarda körlemeli iki dabigatran eteksilat dozu (günde iki kez 110 mg ve 150 mg) ile açık tasarımlı varfarinin karşılaştırıldığı, çok-merkezli, çok-uluslu, randomize, paralel gruplu bir çalışmadır. Bu çalışmadaki primer amaç, bileşik sonlanım noktası olan inme ve sistemik embolik olayların ortaya çıkışını azaltmada dabigatranın varfarinden aşağı olup olmadığının belirlenmesidir. İstatistiksel üstünlük de analiz edilmiştir.

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

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

Genel popülasyondaki temel sonuçlar, Tablo 9-11'de verilmektedir:

Tablo 9: RE-LY'da çalışma dönemi boyunca ilk inme ya da sistemik embolizm (Primer sonlanım noktası) oluşumunun analizi

	Dabigatran eteksilat 110 mg günde 2 kez	Dabigatran eteksilat 150 mg günde 2 kez	Varfarin
Randomize edilen gönüllüler	6,015	6,076	6,022
İnme ve/veya sistemik embolizm			
İnsidans (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
p değeri üstünlük	P=0.2721	P=0.0001	

%: yıllık olay oranıdır.

GA: güven aralığı

Tablo 10: RE-LY’da çalışma dönemi boyunca ilk iskemik ya da hemorajik inme oluşumunun analizi

	Dabigatran eteksilat 110 mg günde iki kez	Dabigatran eteksilat 150 mg günde iki kez	Varfarin
Randomize edilen gönüllüler	6,015	6,076	6,022
İnme			
İnsidans (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95GA)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
p değeri	0.3553	0.0001	
Sistemik embolizm			
İnsidans (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
p değeri	0.3099	0.1582	
İskemik inme			
İnsidans (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
p değeri	0.3138	0.0351	
Hemorajik inme			
İnsidans (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
p değeri	0.0001	< 0.0001	

‰: yıllık olay oranıdır.

GA: güven aralığı

Tablo 11: RE-LY’da çalışma dönemi boyunca tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler sağkalım analizi

	Dabigatran eteksilat 110 mg günde iki kez	Dabigatran eteksilat 150 mg günde iki kez	Varfarin
Randomize edilen gönüllüler	6,015	6,076	6,022
Tüm nedenlere bağlı mortalite			
İnsidans (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95GA)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
p değeri	0.1308	0.0517	
Vasküler mortalite			
İnsidans (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	0.90 (0.79, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
p değeri	0.2081	0.0430	

‰: yıllık olay oranıdır.

GA: güven aralığı

Tablo 12-13, ilgili altgruplarda primer etkililik ve güvenlilik sonlanım noktası sonuçlarını gösterir.

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

Tablo 12: İnme ve sistemik embolizm altgruplarına göre tehlike oranı ve %95 GA

Sonlanım noktası	Varfarine kıyasla günde iki kez dabigatran eteksilat 110 mg	Varfarine kıyasla günde iki kez dabigatran eteksilat 150 mg
Yaş (yıl)		
<65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
≥65 ve <75	0.86 (0.62, 1.19)	0.67 (0.47, 0.95)
≥75	0.88 (0.66, 1.17)	0.68 (0.50, 0.92)
≥80	0.68 (0.44, 1.05)	0.67 (0.44, 1.02)
CrCL (ml/dk)		
≥30 ve <50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
≥50 ve <80	0.91 (0.68, 1.20)	0.65 (0.47, 0.88)
≥80	0.81 (0.51, 1.28)	0.69 (0.43, 1.12)

GA: Güven aralığı

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

Tablo 13: Altgruplara göre majör kanamalar için tehlike oranı ve %95 GA

Sonlanım noktası	Varfarine kıyasla günde iki kez dabigatran eteksilat 110 mg	Varfarine kıyasla günde iki kez dabigatran eteksilat 150 mg
Yaş (yıl)		
<65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
≥ 65 ve <75	0.71 (0.56, 0.89)	0.82 (0.66, 1.03)
≥75	1.01 (0.84, 1.23)	1.19 (0.99, 1.43)
≥80	1.14 (0.86, 1.51)	1.35 (1.03, 1.76)
CrCL (ml/dk)		
≥30 ve <50	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
≥50 ve <80	0.75 (0.61, 0.92)	0.90 (0.74, 1.09)
≥80	0.59 (0.43, 0.82)	0.87 (0.65, 1.17)
ASA kullanılması	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Klopidoğrel kullanılması	0.89 (0.55, 1.45)	0.92 (0.57, 1.48)

GA: Güven aralığı

RELY-ABLE (RE-LY çalışmasını tamamlayan atrial fibrilasyonlu hastaların dabigatran tedavisinin uzun dönemli, çok merkezli uzatma çalışması)

RE-LY uzatma çalışması (RELY-ABLE) RE-LY çalışmasında belirtildiği gibi dabigatran eteksilatın aynı dozu ile devam eden hastaların kohortu için ilave güvenlilik bilgisi sağlamıştır. Son RE-LY çalışması vizitinde ilaçla tedavileri kesin olarak kesilmemiş olan hastalar RELY-ABLE çalışması için uygundular. Kaydedilen hastalar, RE-LY'dan sonra takip eden 43 aya dek

(toplam ortalama takip RE-LY + RELY-ABLE, 4.5 yıl) RE-LY’da belirlendiği üzere, rasgele, aynı çift-kör dabigatran eteksilat almaya devam etti. Dahil olan hasta sayısı 5897 idi; bu RE-LY’da başlangıçta dabigatran eteksilat alması rasgele belirlenmiş olan hastaların%49’unu ve RELY-ABLE uygun hastaların %86’sı temsil etmekteydi.

RELY-ABLE tedavisinin ilave 2.5 yılı boyunca, 6 yılın üzerinde maksimum maruziyet ile (RELY + RELY-ABLE’da toplam maruziyet) dabigatran eteksilatın uzun-dönem güvenlik profili her iki test dozu; 110 mg b.i.d ve 150 mg b.i.d. için teyid edilmiştir. Herhangi bir yeni güvenlik bulgusu gözlenmedi.

Majör kanama ve diğer kanama olayları dahil oluşan olayların oranları RE-LY’da görülenlerle uyumlu idi.

Pediyatrik popülasyon (SPAF):

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 bilgi için bölüm 4.2’ye bakınız).

Etnik Köken (SPAF):

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

Klinik etkililik ve güvenlik (DVT/PE):

Erişkinlerde derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) tedavisi (DVT/PE):

İki çok merkezli, randomize, çift kör, paralel gruplu replikasyon çalışması, RE-COVER ve RE-COVER II, dabigatran eteksilatın DVT ve/veya PE tedavisi için etkili ve güvenli olduğunu gösteren klinik kanıtlar sağlamıştır. Bu çalışmalar, akut DVT ve/veya PE hastalarında, dabigatran eteksilat (150 mg bid) ile varfarini karşılaştırmıştır (hedef INR 2.0-3.0). Bu çalışmaların primer amacı, 6 ay süreli akut tedavi döneminde rekürrent semptomatik DVT ve/veya PE ve ilişkili ölümlerin önlenmesinin birleşimi olan primer son noktaların ortaya çıkmasında dabigatranın varfarinden aşağı olup olmadığını tespit etmektir.

Havuzda toplanmış RE-COVER ve RE-COVER II çalışmalarında toplam 5.153 hasta randomize edilmiş ve 5.107 kişi tedavi edilmiştir.

Dabigatran sabit doz tedavisinin süresi, koagülasyon izlemi yapılmadan 174.0 gündür. Varfarine randomize edilmiş hastalarda terapötik aralıkta (INR 2.0 -3.0) medyan süre % 60.6’dır.

Çalışmalarda günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat uygulamasının, varfarin tedavisinden aşağı olmadığı gösterilmiştir (RECOVER ve RECOVER II için eşdeğerlik sınırı: riskteki farklılık için 3.6 ve tehlike oranı için 2.75’tir).

Tablo 14: Havuzda toplanmış RE-COVER ve RE-COVER II’de tedavi sonrası dönemin sonuna kadar primer ve sekonder etkililik sonlanım noktalarının analizi (VTE, DVT ve/veya PE’nin birleşimidir)

	Dabigatran eteksilat 150 mg bid	Varfarin
Tedavi edilen hasta	2,553	2,554
Rekürrent semptomatik VTE ve VTE ile ilişkili ölüm	68 (%2.7)	62 (% 2.4)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 güven aralığı)	1.09 (0.77, 1.54)	
Sekonder etkililik sonlanım noktaları		
Rekürrent semptomatik VTE ve tüm nedenlere bağlı ölümler	109 (%4.3)	104 (%4.1)
%95 güven aralığı	3.52, 5.13	3.34, 4.91
Semptomatik DVT	45 (%1.8)	39 (%1.5)
%95 güven aralığı	1.29, 2.35	1.09, 2.08
Semptomatik PE	27 (%1.1)	26 (%1.0)
%95 güven aralığı	0.70, 1.54	0.67, 1.49
VTE ile ilişkili ölümler	4 (% (0.2)	3 (%0.1)
%95 güven aralığı	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Tüm nedenlere bağlı ölümler	51 (%2.0)	52 (%2.0)
%95 güven aralığı	1.49, 2.62	1.52, 2.66

Etnik köken (DVT/PE tedavisi):

Beyaz ırk, Afrika kökenli-Amerikalı, İspanyol kökenli, Japon veya Çinli hastalar arasında klinik olarak önemli herhangi bir etnik farklılık gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon (DVT/PE tedavisi):

Avrupa İlaç Ajansı, aVTE endikasyonunda pediyatrik popülasyonda PRADAXA ile yapılan tüm çalışmaların sonuçlarının verilmesi zorunluluğunu ertelemiştir (Pediyatrik kullanım ile ilgili bilgi için bölüm 4.2’ye bakınız).

Dabigatran eteksilatın farmakokinetiği ve farmakodinamiği, 9 stabil adolesanda (12-<18 yaş) açık etiketli güvenlik ve tolere edilebilirlik birbirini izleyen üç gün süre ile, günde iki kez (toplam 6 doz) yapılan uygulama ile değerlendirilmiştir. Tüm hastalar başlangıçta oral yoldan 1.71 (± %10) mg/kg dabigatran eteksilat (hastanın kilosuna göre uyarlanmış 150 mg/70 kg erişkin dozunun %80’ni) kullanmıştır. Doz, daha sonra dabigatran konsantrasyonuna ve klinik değerlendirmeye dayanarak, hedef doz 2.14 (± %10) mg/kg dabigatran eteksilata (hastanın kilosuna göre uyarlanmış erişkin dozunun %100’ü) değiştirilmiştir. Bu az sayıdaki adolesanda dabigatran eteksilat kapsüller belirgin şekilde tolere edilmiş, sadece üç hafif ve geçici gastrointestinal advers etki 2 hasta tarafından bildirilmiştir. Göreceli olarak düşük olan maruziyete göre, 72. saatte (kararlı durumda veya kararlı durum koşullarına yakın bir durumda dabigatranın çukur düzeyi öngörülmüştür) koagülasyon sadece hafif oranda uzamış, sırası ile maksimumda PTT 1.60 kat, ECT 1.86 kat, ve Hemoclot® TT (Anti-FIIa) 1.36 kat artmıştır. 72. saatte gözlenen dabigatran plazma konsantrasyonları, göreceli olarak düşüktür, son dozlar olan 100 mg ve 150 mg arasında (gOrtalama doz normalize total dabigatran plazma konsantrasyonu 0.493 ng/ml/mg), 32.9 ng/ml ile 97.2 ng/ml arasındadır.

Klinik etkililik ve güvenlik (DVT/PE önlenmesi)

Erişkinlerde rekürrent derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) önlenmesi (DVT/PE):

İki randomize, çift kör, paralel grup çalışması daha önce antikoagülan tedavisi almış hastalarda yürütülmüştür. Varfarin kontrollü RE-MEDY çalışmasında, çalışmaya dahil edilen hastalar 3-12 ay boyunca tedavi almış bulunmaktaydı ve daha sonra da antikoagülan tedaviye gereksinim duymaktaydı. Plasebo kontrollü RE-SONATE çalışmasında ise, çalışmaya dahil edilen hastalar 6-18 ay süreyle vitamin K inhibitörleri ile tedavi almıştı.

RE-MEDY çalışmasının amacı, rekürrent semptomatik DVT ve/veya PE'nin önlenmesi için uygulanan uzun dönem tedavide, oral dabigatran eteksilatın (150 mg b.i.d) güvenliliğini ve etkililiğini varfarinle (hedef INR 2.0-3.0) karşılaştırmaktır. Toplam 2,866 hasta randomize edilmiş ve 2,856 hasta tedavi edilmiştir. Dabigatran eteksilatın tedavi süresi 6-36 ay arasında değişmiştir (medyan 534.0 gün). Varfarine randomize edilmiş hastalarda terapötik aralıktaki (INR 2.0-3.0) medyan tedavi süresi %64.9 olmuştur.

RE-MEDY, günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat tedavisinin varfarinden aşağı olmadığını göstermiştir. Aşağı olmama sınırı: tehlike oranı için 2.85 ve riskteki farklılık için 2.8'dir.

Tablo 15: RE-MEDY çalışmasında tedavi sonrası dönemin sonuna kadar primer ve sekonder sonlanım noktalarının (VTE, DVT ve/veya PE'nin birleşimidir) analizi

	Dabigatran eteksilat 150 mg günde iki kez	Varfarin
Tedavi edilen hasta sayısı	1,430	1,426
Rekürrent ve semptomatik VTE veya VTE ile ilişkili ölümlerin önlenmesi	26 (%1.8)	18 (%1.3)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 güven aralığı)	1.44 (0.78, 2.64)	
Eşdeğerlik için p-değeri	0.0135	
18. ayda olay yaşayan hastalar	22	17
18. ayda kümülatif risk (%)	1.7	1.4
Varfarine kıyasla risk farklılığı (%)	0.4	
%95 güvenlik aralığı		
p değeri (eşdeğerlik)	< 0.0001	
Sekonder etkililik sonlanım noktaları		
Rekürrent semptomatik VTE ve tüm nedenlere bağlı ölümler	42 (%2.9)	36 (%2.5)
%95 güven aralığı	2.12, 3.95	1.77, 3.48
Semptomatik DVT	17 (%1.2)	13 (%0.9)
%95 güven aralığı	0.69, 1.90	0.49, 1.55
Semptomatik PE	10 (%0.7)	5 (%0.4)
%95 güven aralığı	0.34, 1.28	0.11, 0.82
VTE ile ilişkili ölümler	1 (%0.1)	1 (%0.1)
%95 güven aralığı	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Tüm nedenlere bağlı ölümler	17 (%1.2)	19 (%1.3)
%95 güven aralığı	0.69, 1.90	0.80, 2.07

RE-SONATE çalışmasının amacı, 6-18 aylık VKA tedavisini tamamlamış hastalarda, rekürrent ve semptomatik DVT ve/veya PE ile bunlarla ilişkili ölümlerin önlenmesinde dabigatran eteksilatın plaseboya karşı üstünlüğünü değerlendirmektir. Tasarlanan tedavi, monitorizasyona gerek olmadan, 6 ay süre ile günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat tedavisidir.

RE-SONATE, dabigatran eteksilatın, açıklanamayan ölümler de dahil, rekürrent ve semptomatik DVT/PE olaylarının önlenmesinde plaseboya göre daha üstün olduğunu göstermiştir. Tedavi döneminde riskteki azalma %5.6'dan %0.4 ($p<0.0001$) olmuştur (tehlike oranı esas alındığında göreceli risk azalması %92). Primer ve tüm sekonder sonlanım noktalarının tüm sekonder ve duyarlılık analizleri de dabigatran eteksilatın plaseboya göre üstünlüğünü ortaya koymuştur.

Çalışma, tedavinin sonlandırılmasından sonraki 12 ay süreli gözlemsel takibi de içermektedir. Çalışma ilacının kesilmesinden sonra etki, takip süresinin sonuna kadar devam etmiştir. Bu durum, dabigatran eteksilatın başlangıçtaki tedavi edici etkisinin sürdüğünü gösterir. Rebound bir etki gözlenmemiştir. Takip süresinin sonunda dabigatran eteksilat ile tedavi edilmiş hastalardaki VTE olayları %6.9 iken, plasebo grubunda bu oran %10.7'dir (tehlike oranı 0.61 (%95 GA 0.42, 0.88), $p=0.0082$).

Tablo 16: RE-SONATE çalışmasında tedavi sonrası dönemin sonuna kadar primer ve sekonder sonlanım noktalarının analizi (VTE, DVT ve /veya PE'nin birleşimi)

	Dabigatran eteksilat 150 mg günde 2 kez	Plasebo
Tedavi edilen hasta sayısı	681	662
Rekürrent semptomatik VTE veya VTE ile ilişkili ölümler	3 (%0.4)	37 (%5.6)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 güven aralığı)	0.08 (0.02, 0.25)	
Üstünlük için p-değeri	< 0.0001	
Sekonder etkililik sonlanım noktaları		
Rekürrent semptomatik VTE ve tüm nedenlere bağlı ölümler	3 (%0.4)	37 (%5.6)
%95 güven aralığı	0.09, 1.28	3.97, 7.62
Semptomatik DVT	2 (%0.3)	23 (%3.5)
%95 güven aralığı	0.04, 1.06	2.21, 5.17
Semptomatik PE	1 (%0.1)	14 (%2.1)
%95 güven aralığı	0.00, 0.82	1.16, 3.52
VTE ile ilişkili ölümler	0 (0)	0 (0)
%95 güven aralığı	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Açıklanamayan ölümler	0 (0)	2 (%0.3)
%95 güven aralığı	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Tüm nedenlere bağlı ölümler	0 (0)	2 (%0.3)
%95 güven aralığı	0.00, 0.54	0.04, 1.09

Etnik Köken (DVT/PE önlenmesi):

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

Pediyatrik popülasyon (DVT/PE önlenmesi):

Avrupa İlaç Ajansı, DVT/PE önlenmesi için pediyatrik popülasyonda PRADAXA ile yapılan tüm çalışmaların sonuçlarının verilmesi zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi 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 geçireli 3 aydan daha fazla zaman geçen toplam 252 hastada dabigatran eteksilat ve varfarin araştırılmıştır. Varfarine göre dabigatran eteksilat ile daha fazla tromboembolik olay (başlıca, inme ve semptomatik/asemptomatik prostatik kapak trombozları) ve daha fazla kanama olayı gözlenmiştir. Post operatif erken dönem hastalarında, özellikle kalp kapağı replasman tedavisinden sonra, dabigatran eteksilata erken başlayan (yani 3.gün) hastalarda, majör kanama ağırlıklı 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 esterase tarafından katalizlenerek hidrolizle aktif dabigatrana dönüştürülmesi asıl metabolik reaksiyondur. PRADAXA'nın oral uygulanmasından sonra dabigatranın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 6.5'dur.

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

Emilim:

Dabigatran eteksilatın cerrahi girişimden sonraki emiliminin değerlendirildiği bir çalışmada, ameliyattan 1-3 saat sonra, yüksek pik plazma konsantrasyonları göstermeyen düz bir plazma konsantrasyon-zaman profili elde edilmiş, sağlıklı gönüllülerdekine kıyasla nispeten 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 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 (örn. yiyecek ve içeceklerin üzerine serpiştirme) almama 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 17’de gösterildiği gibi, böbrek fonksiyonları bozulmuş ise, yarılanma ömrü uzamaktadır.

Biyotransformasyon:

Dabigatran metabolizması ve atılımı, sağlıklı erkek gönüllülerde tek intravenöz radyoaktif işaretli dabigatran dozunun takiben incelenmiştir. İntravenöz bir dozdan sonra, dabigatrana bağlı radyoaktivite esas olarak idrar ile elimine edilir (%85). Fekal atılım uygulanan dozun %6’sından sorumludur. Uygulama sonrası 168. saatte geri kazanılan total radyoaktivite, uygulanan dozun %88–94’ü aralığındadır.

Dabigatran konjugasyona maruz kalarak, farmakolojik olarak aktif açılglukuronidler oluşturur. Dört pozisyonel izomer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-açılglukuronid bulunur. Bunların her biri plazmadaki total dabigatranın %10’undan azını oluşturur. Eser miktarlardaki diğer metabolitler, sadece son derecede hassas analitik metodlar ile saptanabilir niteliktedir.

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

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

Tablo 17: 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'a kadar, kan akım hızı ile orantılıdır. Dabigatranın antikoagülan etkisi azalan plazma konsantrasyonları ile düşmüştür ve PK/PD ilişkisi işleminden etkilenmemiştir.

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

RE-COVER çalışmasında medyan CrCl 100.4 ml/dk idi. Hastaların %21.7'sinde hafif böbrek yetmezliği (CrCL>50-<80 ml/dk) ve %4.5'nde orta dereceli böbrek yetmezliği (CrCl 30-50 ml/dk arasında) mevcuttu. Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda dabigatran kararlı durum çukur konsantrasyonu, CrCL >80 ml/dk olan hastalara göre 1.8 kat ve 3.6 kat daha yüksekti. Benzer değerler RE-COVER II'de de elde edilmiştir.

RE-MEDY VE RE-SONATE çalışmalarındaki medyan CrCl sırası ile 99.0 ml/dk ve 99.7 ml/dk idi. Hastaların %22.9 ve 22.5'unda CrCl > 50-< 80 ml/dk ve %4.1 ve %4.8'inde 30-50 ml/dk arasında idi.

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 Faz 1 spesifik farmakokinetik çalışmalarında genç gönüllülere kıyasla, EAA'da %40 ila 60, ve C_{mak} '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, $\geq$ 75 yaşındaki olgularda %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) $\geq$ 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:

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

Etnik köken:

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

Farmakokinetik ilişkiler

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 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 genotoksosite 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 zımkı
Hipromelloz
Dimetikon 350
Talk
Hidroksipropil selüloz

Kapsül kılıfı

Karragenan
Potasyum klorür
Titanyum dioksit (E171)
Gün batımı sarısı (E110)
Indigo carmin (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.

6 blister şeridi içeren karton kutu içinde 60 kapsül.

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” 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

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ