

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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):

Yardımcı maddeler için 6.1 bölümüne bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Kapak kısmı opak, açık mavi ve gövdesi opak, beyaz renkte 0 numaralı, sarımtrak pelletlerle doldurulmuş baskılı kapsüllerdir. Kapakta Boehringer Ingelheim firma sembolü ve gövdede “R150” baskı mevcuttur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PRADAXA 150 mg, inme 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.

Erişkin hastalarda, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) tedavisinde ve rekürrent DVT ve PE'nin önlenmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

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

Erişkin hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolinin (PE) tedavisi ve rekürrent DVT ve PE (DVT/PE) 'nin önlenmesi (DVT/PE)

SPAF, DVT ve PE endikasyonları için önerilen PRADAXA dozları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: SPAF, DVT ve PE için doz önerileri

	Doz önerileri
Bir veya daha fazla risk faktörüne sahip erişkin NVAF hastalarında inme ve sistemik embolinin önlenmesi (SPAF)	Günde iki kez 150 mg'lık birer kapsül şeklinde alınan 300 mg PRADAXA
Erişkinlerde derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolinin (PE) tedavisi ve rekürrent DVT ve PE'nin önlenmesi (DVT/PE)	En az 5 gün süre ile yapılan parenteral antikoagülan tedaviyi takiben günde iki kez 150mg'lık birer kapsül şeklinde alınan 300 mg PRADAXA
<u>Dozun azaltılması önerilen durumlar</u>	
80 yaş ve üzerindeki hastalar	Günde iki kez 110 mg'lık birer kapsül şeklinde alınan 220 mg PRADAXA
Eş zamanlı verapamil kullanan hastalar	
<u>Dozun azaltılması düşünülmesini gerektiren durumlar</u>	
75-80 yaşındaki hastalar	Tromboemboli riski ve kanama riski her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmeli ve buna göre PRADAXA 300 mg/gün veya PRADAXA 220 mg/gün doz seçilmelidir.
Orta derecede renal yetmezliği olan hastalar (CrCL 30-50 ml/dk)	
Gastriti, özefajiti veya gastroözefajiyal reflüsü olan hastalar	
Kanama riski artmış diğer hastalar	

DVT/PE için önerilen PRADAXA dozu, günde iki kez 110 mg'lık birer kapsül şeklinde alınan 220 mg şeklindedir. Bu doz önerisi farmakokinetik ve farmakodinamik analizlere dayanmaktadır ve bu klinik ortamda çalışılmamıştır. Daha fazla detay için Bkz. Bölüm 4.4, 4.5, 5.1 ve 5.2.

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

PRADAXA tedavisinden önce ve tedavi sırasında renal fonksiyonların değerlendirilmesi

Tüm hastalarda, özellikle de böbrek yetmezliği daha sık şekilde görülebilen yaşlı hastalarda (75 yaş ve üzeri):

- PRADAXA ile tedaviye başlamadan önce, kreatinin klerensi (CrCL) hesaplanarak renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalara (CrCL<30 ml/dk) tedavi başlanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).
- 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.

Renal fonksiyonların (CrCL, ml/dk olarak) tahmini için Cockcroft-Gault yöntemi kullanılır.

Kullanım süresi

SPAF, DVT ve PE endikasyonlarında PRADAXA kullanım süreleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2 SPAF ve DVT/PE için kullanım süreleri

Endikasyon	Kullanım süresi
SPAF	Tedaviye uzun süre devam edilmelidir.
DVT/PE	Tedavi süresi, her bir hasta için tedaviden elde edilecek yararlar karşı kanama riskinin, dikkatle değerlendirilmesiyle belirlenmelidir (Bkz. 4.4). Kısa tedavi süreleri (en az 3 ay), geçici risk faktörlerine (örneğin, yeni geçirilmiş cerrahi, travma, immobilizasyon) ve daha uzun tedavi süreleri kalıcı risk faktörlerine veya idiyopatik DVT veya PE’ye dayandırılmalıdır.

Uygulama şekli (SPAF, DVT/ PE)

PRADAXA oral kullanım içindir.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

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

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCL 50- ≤ 80 ml/dk) doz ayarlaması gerekmez. Orta derecede böbrek yetmezliği (CrCL 30-50 ml/dk) olan hastalarda önerilen PRADAXA dozu, 150 mg’lık kapsülden günde iki kez birer tane şeklinde alınan 300 mg’dır. Bununla birlikte, kanama riskinin yüksek olduğu hastalarda PRADAXA dozunun, günde iki kez 110 mg’lık birer kapsül şeklinde alınan toplam 220 mg’a düşürülmesi düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların klinik durumunun yakından izlenmesi önerilir.

Karaciğer yetmezliği

Bkz. Ölüm “4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”.

Pediyatrik popülasyon

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

DVT/PE endikasyonu için, PRADAXA’nın, doğumdan 18 yaşına kadar olan çocuklarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Halihazırda mevcut veriler bölüm 4.8 ve 5.1’de tanımlanmıştır; ancak pozoloji için herhangi bir tavsiye yapılamaz.

Geriyatrik popülasyon

Bu popülasyondaki doz modifikasyonları için Tablo 1'e bakınız.

Vücut ağırlığı

Doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2). Ancak vücut ağırlığı <50 kg olan hastalarda yakın klinik gözlem önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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 dozun düşürülmesi önerilir (Bkz. Tablo 1 ve Bölüm 4.4 ve 4.5). Bu durumda PRADAXA ve verapamil içeren ilaçlar aynı zamanda alınmalıdır.

Kanama riski taşıyan hastalar

Kanama riskinin yüksek olduğu hastalar (Bkz. Bölüm 4.4, 4.5, 5.1 ve 5.2), kanama veya anemi bulguları açısından klinik olarak yakından gözlenmelidir. Doz ayarlamasına, hastanın bireysel risk/yarar değerlendirmesine göre doktor tarafından karar verilmelidir (Bkz. Tablo 2). Aşırı dabigatran maruziyetine bağlı olarak kanama riski artmış hastaların tanımlanabilmesi için bir koagülasyon testi (Bkz. Bölüm 4.4) yapılması yardımcı olabilir. Kanama riski yüksek olan hastalarda aşırı dabigatran maruziyeti tesbit edilirse, günde iki kez birer 110 mg kapsül şeklinde toplam 220 mg günlük dozun kullanımı önerilir. Klinik olarak önemli bir kanama tesbit edilirse tedavi kesilmelidir.

Gastrit, özefajit veya gastroözefajial reflüsü olan kişilerde artmış majör gastrointestinal kanama riski nedeniyle dozun düşürülmesi düşünülebilir (Bkz. Tablo 1 ve Bölüm 4.4).

Cinsiyet

Doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

Diğer tedavilere geçiş

PRADAXA tedavisinden parenteral antikoagülanlara geçiş:

PRADAXA tedavisinden parenteral bir antikoagülana geçiş yapılmadan önce, son PRADAXA dozundan sonra 12 saat beklenmelidir (Bkz. 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 (Örneğin, 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, PRADAXA'nın kesilmesinden 3 gün önce Vitamin K antagonisti başlanmalıdır.
- CrCL \geq 30-<50 ml/dk ise, PRADAXA'nın kesilmesinden 2 gün önce Vitamin K antagonisti başlanmalıdır.

PRADAXA, INR (Uluslararası Normalize Oran) değerlerini etkileyebileceğinden, INR testi PRADAXA tedavisinin kesilmesinden en az 2 gün sonrasında VKA'nın etkisini daha iyi yansıtacaktır. O zamana dek INR değerlerinin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.

Vitamin K antagonistlerinden PRADAXA'ya geçiş:

Vitamin K antagonisti kesilmelidir. Uluslararası normalize oran (INR) <2 olur olmaz PRADAXA verilebilir.

Kardiyoversiyon (SPAF)

Hastalar kardiyoversiyon uygulanırken PRADAXA almaya devam edebilirler.

Atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonu (SPAF)

Kateter ablasyonu, günde iki kez verilen 150 mg PRADAXA tedavisi görmekte olan hastalarda uygulanabilir. PRADAXA tedavisinin kesilmesine gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.1).

Stentleme ile birlikte perkütanöz koroner girişim (PCI) (SPAF)

Stentleme ile birlikte PCI geçiren nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalar, hemostaz sağlandıktan sonra, antiplateletlerle kombine olarak PRADAXA ile tedavi edilebilirler (Bkz. Bölüm 5.1).

Dozun unutulması

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

Unutulan bir dozu telafi etmek için çift doz alınmamalıdır.

Tedavinin sonlandırılması

Tıbbi bir öneri olmadıkça PRADAXA tedavisi sonlandırılmamalıdır. Hastalara, dispepsi gibi gastrointestinal bulgular (Bkz. Bölüm 4.8) geliştirmeleri halinde doktorları ile temasa geçmeleri söylenmelidir.

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)
- Klinik olarak önemli aktif kanama
- Majör kanama için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülen lezyon veya durumlar (Örneğin, 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)
- Bazı özel durumlar hariç, herhangi bir diğer antikoagülan ajanla (örneğin, fraksiyone olmamış heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin gibi), heparin türevleri (fondaparinux gibi), oral antikoagülanlar (varfarin, rivaroksaban, apiksaban gibi)) eşzamanlı tedavi. Bu özel durumlar, antikoagülan tedavinin değiştirilmesi, (Bkz. Bölüm 4.2), UFH'nin santral venöz kateter veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda kullanılması veya UFH'nin atrial fibrilasyon için kateter ablasyonu sırasında

kullanılmasıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

- Yaşamı sürdürme üzerine herhangi bir etkisi olması beklenen hepatik bozukluk veya hepatik hastalık
- Sistemik ketokonazol, siklosporin, itrakonazol, dronedaron ve glesaprevir/pibrentasvir sabit doz kombinasyonu gibi güçlü P-gp inhibitörleri ile eşzamanlı tedavi (Bkz. Bölüm 4.5)
- Antikoagülan tedavi gerektiren prostetik kalp kapakları (Bkz. Bölüm 5.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hemorajik risk

PRADAXA, kanama riskinin arttığı durumlarda veya platelet agregasyonunu inhibe ederek hemostazı etkileyen ilaçlarla eş zamanlı kullanım durumlarında dikkatle kullanılmalıdır. PRADAXA tedavisi sırasında herhangi bir bölgede kanama ortaya çıkabilir. Hemoglobinin ve/veya hematokrit düzeylerinde ya da kan basıncında açıklanamayan bir düşme, bir kanama odağı için araştırma yapılmasını gerektirir.

Hayati tehlike yaratan veya kontrol altında olmayan kanama durumlarında, dabigatranın antikoagülan etkisinin hızla geri döndürülmesi gerekirse, spesifik bir geri döndürücü ajan idarucizumab bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.9).

Klinik çalışmalarda, PRADAXA, daha yüksek major gastrointestinal kanama oranları ile ilişkili bulunmuştur. Günde iki kez 150 mg kullanan yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) riskte artış görülmüştür.

Diğer risk faktörleri (Ayrıca bkz. Tablo 3), klopidogrel ve asetilsalisilik asit (ASA) gibi platelet agregasyon inhibitörleri ile veya nonsteroidal antiinflatuvar (NSAİİ) ilaçların eş zamanlı kullanımını ve ayrıca özefajit, gastrit veya gastroözefajial reflü varlığıdır

Risk faktörleri

Tablo 3 hemorajik riski arttırabilen faktörleri özetlemektedir.

Tablo 3: Hemorajik riski arttırabilen faktörler.

	Risk faktörü
Farmakodinamik ve kinetik faktörler	Yaş ≥ 75 yıl
Dabigatran plazma seviyelerini yükselten faktörler	<u>Majör:</u> <ul style="list-style-type: none">• Orta dereceli renal bozukluk (CrCL: 30-50 ml/dk)• Güçlü P-gp inhibitörleri (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5)• Hafif-orta güçte P-gp inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi (örneğin, amiodaron, verapamil, kinidin ve tikagrelor, Bkz. Bölüm 4.5) <u>Minör:</u> <ul style="list-style-type: none">• Düşük vücut ağırlığı (<50 kg)
Farmakodinamik etkileşimler (Bkz. <u>Bölüm 4.5</u>)	<ul style="list-style-type: none">• Asetil salisilik asit ve klopidogrel gibi diğer platelet agregasyon inhibitörleri• Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ)• 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 gastroözefagiyal reflü
---	--

Vücut ağırlığı 50 kg'ın altındaki hastalarda sınırlı veri mevcuttur (Bkz. Bölüm 5.2).

Hemorajik risk için alınacak önlemler ve riskin yönetimi

Kanama komplikasyonlarının yönetimi için Bölüm 4.9'a da bakınız.

Yarar risk değerlendirmesi

Majör kanama riskini önemli derecede artıran lezyon, durum, işlem ve/veya farmakolojik tedavilerin (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.

Yakın klinik surveyans

Tüm tedavi dönemi boyunca, özellikle de birkaç risk faktörü kombine halde bulunuyorsa, kanama veya anemi belirtileri yakından takip edilmelidir (Tablo 3). PRADAXA, verapamil, amiodaron, kinidin veya klaritromisin (P-gp inhibitörleri) ile eş zamanlı uygulanacaksa özellikle kanama varlığında, bilhassa hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan kişilerde özellikle dikkat gösterilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Eş zamanlı olarak NSAİİ'lerle tedavi edilen hastalar kanama belirtileri açısından yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

PRADAXA tedavisinin sonlandırılması

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

Şiddetli kanama olması halinde tedavi kesilmeli, kanama odağı tespit edilmeli ve spesifik geri döndürücü ajan idarucizumab uygulaması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.9 Kanama komplikasyonlarının yönetimi).

Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı

GI kanamayı önlemek için proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanımı düşünülebilir.

Laboratuvar koagülasyon parametreleri

PRADAXA tedavisinde, genel olarak rutin antikoagülan takip gerekmez. Bununla birlikte, dabigatran ile ilişkili antikoagülasyonun ölçümü, ek risk faktörlerin varlığında dabigatrana çok yüksek maruziyetin tesbiti için yararlı olabilir.

Dilüe trombin zamanı (dTT), ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) faydalı bilgiler sağlayabilir. Ancak testler arasındaki değişkenlik nedeniyle sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1). INR testi PRADAXA kullanan hastalarda güvenilir değildir ve hatalı pozitif INR yükselmeleri bildirilmiştir. Bu nedenle INR testi yapılmamalıdır.

Tablo 4'te kanama riskinde artışla ilişkili olabilecek koagülasyon testi çukurdaki eşik değerleri gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 4: 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 iskemik inme tedavisinde fibrinolitik ilaçların kullanımı

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

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.

Hastalar, kardiyoversiyon sırasında PRADAXA tedavisine devam edebilir. Atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonu yapılan hastalarda PRADAXA tedavisinin (günde iki kez 150 mg) kesilmesi gerekmez (Bkz. Bölüm 4.2).

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 tesbit etmek için yararlı olabilir.

Acil cerrahi veya acil prosedürler

PRADAXA uygulaması geçici olarak kesilmelidir. Antikoagülant etkinin hızla geri döndürülmesi gerekli olduğunda, PRADAXA'ya karşı geri döndürücü spesifik bir ajan idarucizumab bulunmaktadır.

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

Subakut cerrahi/girişimler

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

Elektif cerrahi

Eğer mümkünse, PRADAXA invaziv 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.

Tablo 5'te invaziv ve cerrahi işlemlerden önce tedaviyi kesme kuralları özetlenmiştir.

Tablo 5: İnvaziv veya cerrahi işlemlerden önce tedaviyi kesme kurallarının özeti

Renal fonksiyon (CrCL ml /dk)	Tahmin edilen yarılanma ömrü (saat)	PRADAXA elektif cerrahi öncesi durdurulmalıdır	
		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 hematom riski, travmatik ya da tekrarlı ponksiyon uygulanan olgularda ve uzun süreli epidural kateter kullanımı halinde artış gösterebilir. Bir kateterin çıkarılmasının ardından, ilk PRADAXA dozu uygulanmadan önce en az 2 saatlik bir zamanın geçmesi gereklidir. Bu hastalar, spinal ya da epidural hematomun nörolojik 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 PRADAXA 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, 5.1).

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

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

Hepatik yetmezlik:

Karaciğer enzimlerinde Normalin Üst Sınırı (NÜS) değerinin >2 katı yükselme görülen hastalar, ana çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu hasta alt grubunda tedavi deneyimi bulunmadığından, bu popülasyonda PRADAXA kullanımı önerilmez. Yaşamı sürdürme üzerinde herhangi bir etkisi olması beklenen bir karaciğer yetmezliği veya karaciğer hastalığı durumu, kontrendikasyondur (Bkz. Bölüm 4.3).

P-gp indükleyicileri ile etkileşim

P-gp indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımın, dabigatranın plazma konsantrasyonlarını düşürmesi beklenir, bu nedenle eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Antifosfolipid sendromlu hastalar

Antifosfolipid sendromu tanısı ve tromboz öyküsü bulunan hastalarda, dabigatran eteksilat dahil olmak üzere direkt etkili oral antikoagülan (DOAK) kullanımı önerilmez. Özellikle üçlü pozitif (lupus antikoagülan, antikardiyolipin antikorları ve anti-beta 2-glikoprotein I antikorları) hastalarda, DOAK tedavisi, K vitamini antagonist tedavisine kıyasla, daha yüksek oranda rekürren trombotik olaylarla ilişkili olabilir.

Miyokard enfarktüsü (MI)

RE-LY Faz III çalışmasında (SPAF, Bkz. Bölüm 5.1) genel miyokard enfarktüsü (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 klopidogrel alan veya tek başına klopidogrel alan hastalarda MI riski daha yüksek bulunmuştur.

Üç aktif kontrollü DVT/PE faz III çalışmada, dabigatran eteksilat alan hastalarda, varfarin alan hastalara göre, daha yüksek oranda MI 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 istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,022$).

Dabigatran eteksilat ile plaseboyu karşılaştıran RE-SONATE çalışmasında, MI oranları, dabigatran eteksilat alan hastalarda %0,1 ve plasebo alan hastalarda %0,2'dir.

Aktif Kanser Hastaları (DVT/PE)

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Taşıyıcı etkileşimleri

Dabigatran eteksilat, dışarı akış taşıyıcısı P-gp'nin bir substratıdır. P-gp inhibitörlerinin (Bkz. Tablo 6) birlikte uygulanması halinde, dabigatranın plazma konsantrasyonunun artması 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) gereklidir. Bazı P-gp inhibitörleri ile kombinasyon halinde doz azaltılması gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.3, 4.4 ve 5.1).

Tablo 6: Taşıyıcı etkileşimleri

<i>P-gp inhibitörleri</i>	
<i>Eş zamanlı kullanım kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3)</i>	
Ketokanazol	Ketokonazol, 400 mg'lık oral tek dozuyla dabigatranın total EAA _{0-∞} ve C _{maks} değerlerini, sırası ile, 2,38 kat ve 2,35 kat, günde bir kez 400 mg'lık tekrarlanan oral ketokonazol dozlarından sonra ise, sırası ile 2,53 kat ve 2,49 kat oranında arttırmıştır.

Dronedaron	Dabigatran eteksilat ile dronedaron eşzamanlı 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 artmıştır. Tek doz 400 mg dronedaron uygulanmasından sonra ise bu parametreler, sırası ile, 2,1 kat ve 1,9 kat artmıştır.
İtrakonazol, siklosporin	<i>In vitro</i> sonuçlara dayanarak ketokonazol ile benzer bir etki beklenebilir.
Glesaprevir/pibrentasvir	Dabigatran eteksilat ile glesaprevir/pibrentasvir sabit doz kombinasyonu eş zamanlı uygulandığında dabigatran maruziyetinin arttığı gösterilmiştir ve kanama riskini artırabilir.
<i>Eş zamanlı kullanım önerilmez</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> 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.
<i>Eş zamanlı kullanımda dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4)</i>	
Verapamil	Dabigatran eteksilat (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 2,8 kat ve EAA artışı yaklaşık 2,5 kat). Etki, uzun salımlı formülasyon kullanılması ile (C_{maks} artışı yaklaşık 1,9 kat ve EAA artışı yaklaşık 1,7 kat) veya verapamilin tekrarlı doz uygulanması ile (C_{maks} artışı yaklaşık 1,6 kat ve EAA artışı yaklaşık 1,5 kat) progresif olarak azalmıştır. Verapamil, dabigatran eteksilat uygulamasından 2 saat sonra verildiğinde anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir (C_{maks} artışı yaklaşık 1,1 kat ve EAA artışı yaklaşık 1,2 kat). Bu durum, dabigatran absorpsiyonunun 2 saat içinde tamamlanması ile açıklanır.
Amiodaron	PRADAXA oral tek doz 600 mg amiodaron ile birlikte kullanıldığında, amiodaronun ve aktif metaboliti DEA'nın absorpsiyon hızı ve miktarı esas olarak değişmemiştir. Dabigatranın EAA ve C_{maks} değerleri, sırası ile, yaklaşık 1,6 kat ve 1,5 kat oranında artmıştır. Amiodaronun uzun yarılanma ömrü nedeniyle potansiyel etkileşim, amiodaronun kesilmesinden sonra haftalar boyunca devam edebilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).
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 verilmiş ve 3. gün kinidin ile birlikte veya kinidin olmaksızın uygulanmıştır. Dabigatran $EAA_{\tau,ss}$ ve $C_{maks,ss}$ değerleri, birlikte kinidin kullanımı ile, sırası ile ortalama 1,53 kat ve 1,56 kat artmıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Klaritromisin	Klaritromisin (günde iki kez 500 mg) sağlıklı gönüllülerde dabigatran eteksilat ile birlikte uygulandığında, EAA artışı yaklaşık 1,19 kat ve C _{maks} artışı yaklaşık 1,15 kat olmuştur.
Tikagrelor	<p>Tek doz 75 mg dabigatran eteksilat, 180 mg tikagrelor yükleme dozu ile birlikte uygulandığında, dabigatranın EAA ve C_{maks} değerleri, sırası ile 1,73 kat ve 1,95 kat 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 olmuştur.</p> <p>Eş zamanlı olarak 180 mg tikagrelor yükleme dozu ve 110 mg dabigatran eteksilat (kararlı durumda) uygulandığında, dabigatranın EAA_{τ,ss} ve C_{maks,ss} değerleri, tek başına verilen dabigatran eteksilata kıyasla, sırası ile 1,49 kat ve 1,65 kat 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 kat ve 1,23 kat azalmıştır. Bir yükleme dozu ile tikagrelor başlanması uygulamasında, bu şekilde kademeli tatbik önerilir.</p> <p>Eş zamanlı olarak 90 mg tikagrelor b.i.d. (idame dozu) ile 110 mg dabigatran eteksilat uygulanmasında, sadece dabigatran eteksilat verilmesine kıyasla, uyarlanmış dabigatran EAA_{τ,ss} ve C_{maks,ss} değerleri sırası ile, 1,26 kat ve 1,29 kat artmıştır.</p>
Posakonazol	Posakonazol, P-gp'yi bir dereceye kadar inhibe eder, ancak klinik olarak çalışılmamıştır. PRADAXA, posakonazol ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.
<u>P-gp indükleyicileri</u>	
<i>Eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır</i>	
Örneğin, rifampisin, St. John's Wort (Hypericum perforatum), karbamazepin veya fenitoin	<p>Eş zamanlı kullanımının dabigatran konsantrasyonlarını azaltması beklenir.</p> <p>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. Rifampisin tedavisinin kesilmesinden sonra 7. günde, rifampisinin dabigatran maruziyeti üzerindeki indükleyici etkisi azalarak referans değere yaklaşmıştır. İkinci bir 7 günden sonra, biyoyararlanımda başka artış gözlenmemiştir.</p>
<u>Ritonavir gibi proteaz inhibitörleri</u>	
<i>Eş zamanlı kullanım önerilmez</i>	
Örneğin, Ritonavir ve diğer proteaz inhibitörleri ile kombinasyonları	Bu maddeler, P-gp'yi inhibitör veya indükleyici olarak etkiler. Bu ilaçlar çalışılmamıştır ve PRADAXA ile birlikte kullanılmaları önerilmez.
<u>P-gp substratı</u>	

Digoksin	24 sağlıklı gönüllüde yürütülen bir çalışmada, PRADAXA digoksin ile birlikte uygulandığında, digoksinde değişiklik gözlenmemiş ve dabigatran maruziyetinde klinik olarak önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.
----------	--

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 olmayan 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 antiplatelet agregasyon ilaçları (Örneğin, GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran) ve sülfipirazon (Bkz. Bölüm 4.4).

Faz III RE-LY çalışmasından elde edilen 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). Ayrıca, antiplateletler, ASA veya klopidogrel ile eş zamanlı kullanılması hem dabigatran hem de varfarinin majör kanama oranlarını yaklaşık iki kat arttırmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

UFH, santral venöz ya da arteriyel kateter yolunun açık kalmasını sağlamak üzere veya atrial fibrilasyon için kateter ablasyonu sırasında gereken dozlarda kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.3).

Tablo 7: Anti koagülanlar ve antiplatelet agregasyon ilaçları ile etkileşimler

NSAİİ	Dabigatran eteksilat ile birlikte kısa süreli 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 hem de varfarin ile yaklaşık %50 arttırmıştır.
Klopidogrel	Genç, sağlıklı, erkek gönüllülerde dabigatran eteksilat ile klopidogrel birlikte uygulanması sonucunda, kapiller kanama zamanlarında, tek başına klopidogrel uygulanmasına kıyasla, daha fazla bir uzama saptanmamıştır. Ayrıca, kombine tedavi ve ilgili monoterapilerle karşılaştırıldığında, dabigatran için EAA _{τ,ss} ve C _{maks,ss} değerleri ve dabigatran etkisi için koagülasyon ölçümleri veya klopidogrel etkisi için ölçülen platelet agregasyonu inhibisyonu, asıl olarak değişmeden kalmıştır. 300 mg veya 600 mg klopidogrel yükleme dozu ile dabigatran EAA _{τ,ss} ve C _{maks,ss} değerleri yaklaşık %30-40 oranında artmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).
ASA	Günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat ile birlikte 81 mg ve 325 mg ASA uygulanması, herhangi bir kanama riskini, sırası ile %12'den %18'e ve %24'e çıkarabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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 hafifçe daha düşüktür. Enoksaparin ön tedavisi ile birlikte dabigatran eteksilat uygulamasından sonra, tek başına dabigatran eteksilat uygulamasından sonrasına kıyasla, daha yüksek bir anti-FXa/FIIa aktivitesi gözlenmiştir. Bu durumun enoksaparin tedavisinin aktarıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmekte ve klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmektedir. Dabigatran ile ilişkili diğer antikoagülasyon testlerinde enoksaparin ön tedavisi ile anlamlı bir değişiklik olmamıştır.
------	---

Diğer etkileşimler

Tablo 8: Diğer etkileşimler

<i>Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya selektif serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI ilaçlar	RE-LY çalışmasında, tüm tedavi gruplarında, SSRI ve SNRI grubu ilaçlar kanama riskini arttırmıştır.
<i>Gastrik pH'ı etkileyen maddeler</i>	
Pantoprazol	PRADAXA pantoprazol ile birlikte kullanıldığında, dabigatranın (EAA) değerinde yaklaşık %30 azalma gözlenmiştir. Pantoprazol ve diğer proton pompası inhibitörleri (PPI) klinik çalışmalarda PRADAXA ile birlikte kullanılmıştır ve PPI'ler PRADAXA'nın etkililiğini azaltmamıştır.
Ranitidin	PRADAXA ile birlikte ranitidin kullanılması, dabigatranın absorpsiyon miktarı üzerine klinik olarak anlamlı bir etki oluşturmamıştır.

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 ilaç etkileşimleri dabigatran ile beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

popülasyon:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, PRADAXA 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). İnsanlara yönelik 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 tedavisi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneđi/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. Sıçanlarda ve tavşanlarda, 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 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 etkilerGüvenlilik profili özeti

PRADAXA, genel olarak yaklaşık 64.000 hastada yapılan klinik çalışmalarda değerlendirilmiş ve yaklaşık 35.000 hasta PRADAXA ile tedavi edilmiştir.

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

En sık bildirilen advers olay 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'inde kanama görülmüştür.

Her üç endikasyon için tedavi edilen hasta grupları karşılaştırılabilir olmadığından ve kanama olayları çeşitli sistem organ sınıflarına (SOS) dağılmış olduğundan, majör ve herhangi bir kanama için özet tanımlar, endikasyona göre sınıflandırılmış ve aşağıda Tablo 10-13'te verilmiştir.

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

Advers reaksiyonların tablolulu listesi

Tablo 9'da atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik inme ve sistemik embolizmin (SEE) önlenmesi, DVT/PE tedavisi ve DVT/PE önlenmesi endikasyonlarında yapılan çalışmalarda ve pazarlama sonrası verilerden tanımlanan advers reaksiyonlar verilmiştir.

Sistem organ sınıflarındaki 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 9: Advers reaksiyonlar

	Sıklık	
Sistem organ sınıfı/Tercih edilen terim	Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve SEE'nin önlenmesi	DVT/PE tedavisi ve DVT/PE önlenmesi
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Anemi	Yaygın	Yaygın olmayan
Hemoglobinde düşme	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Trombositopeni	Yaygın olmayan	Seyrek
Hematokritte düşme	Seyrek	Bilinmiyor
Nötropeni	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Agranülositoz	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları		
İlaç aşırı duyarlılığı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Döküntü	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Prurit	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 hastalıklar		
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
Gastroözefagiyal reflü hastalığı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Disfaji	Yaygın olmayan	Seyrek
Hepato-bilier hastalıkları		
Karaciğer fonksiyonlarında anormallik/karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Karaciğer enzimlerinde yükselme	Seyrek	Yaygın olmayan
Hiperbilirubinemi	Seyrek	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Deride hemoraji	Yaygın	Yaygın
Alopesi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
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 hemoraji	Seyrek	Seyrek
Kateter yerinde hemoraji	Seyrek	Seyrek
Yaralanma ve zehirlenme		
Travmatik hemoraji	Seyrek	Yaygın olmayan
İnsizyon bölgesinde hemoraji	Seyrek	Seyrek

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Kanama reaksiyonları:

Farmakolojik etki mekanizmasına bağlı olarak, PRADAXA kullanımı herhangi bir doku veya organdan gizli veya belirgin kanama riskinde artış ile ilişkilendirilebilir. Belirtiler, bulgular ve şiddeti (fatal sonuçlanım dahil), kanama ve/veya aneminin yerine, derecesine ve miktarına göre

değişecektir. Klinik çalışmalarda mukozal kanamalar (örneğin, gastrointestinal, genitoüriner), Vitamin K antagonisti tedavisi ile karşılaştırıldığında, uzun dönem PRADAXA tedavisi ile daha sık görülmüştür. Bu nedenle, yeterli klinik surveyansa ek olarak, hemoglobin/hematokrit düzeylerinin laboratuvar testleri de gizli kanamanın tespit edilmesinde önem taşır. Kanama riski, belirli bazı hasta gruplarında (örneğin, orta dereceli renal yetmezliği olanlar ve/veya birlikte kullanılan hemostazı etkileyen ilaçlar veya güçlü P-gp inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi olanlar gibi) artabilir (Bkz. Bölüm 4.4 “Kanama riski”). Hemorajik komplikasyonlar, güçsüzlük, solukluk, baş dönmesi, baş ağrısı veya açıklanamayan şişme, dispne ve açıklanamayan şok şeklinde ortaya çıkabilir.

PRADAXA ile, kompartman sendromu ve hipoperfüzyona bağlı akut renal yetmezlik ve predispozan risk faktörlerine sahip hastalarda antikoagülan ilişkili nefropati gibi bilinen kanama komplikasyonları bildirilmiştir. Bu nedenle, antikoagülan kullanan her bir hastanın durumu değerlendirilirken hemoraji olasılığı dikkate alınmalıdır. Kontrol altına alınamayan kanama durumunda, dabigatran için spesifik bir geri döndürücü ajan olan idarucizumab mevcuttur (Bkz. Bölüm 4.9).

Risk faktörlerden biri veya daha fazlası olan nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi (SPAF):

Tablo 10, atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik inme ve sistemik emboliyi önleme tedavisini araştıran pivotal çalışmada görülen kanama olaylarını “majör”, “minör” ve “herhangi bir kanama” şeklinde sınıflandırarak göstermektedir:

Tablo 10: Atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik inme ve sistemik embolizmi önleme tedavisini araştıran çalışmada ortaya çıkan kanama olayları

	PRADAXA 110 mg günde iki kez	PRADAXA 150 mg günde iki kez	Varfarin
Randomize edilen gönüllüler	6.015	6.076	6.022
Majör kanama	347 (%2,92)	409 (%3,4)	426(%3,61)
İntrakraniyal kanama	27 (%0,23)	39 (%0,32)	91 (%0,77)
GI kanama	134 (%1,13)	192 (%1,6)	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 (%16,6)	2.169 (%18,39)

Günde iki kez 110 mg veya 150 mg PRADAXA’ya randomize edilen gönüllülerde, varfarin ile karşılaştırıldığında, hayati tehlike yaratan kanama ve intrakraniyal kanama riski anlamlı oranda daha düşüktür [$p<0,05$]. PRADAXA’nın her iki doz yitiliğinde de toplam kanama oranı anlamlı olarak daha düşüktür. Günde iki kez PRADAXA 110 mg’a randomize edilen hastalarda, varfarin ile karşılaştırıldığında, majör kanama riski anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (tehlike oranı 0,81 [$p=0,0027$]). Günde iki kez 150 mg PRADAXA’ya 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, varfarine kıyasla, inme ve sistemik emboliyi önleme ve intraserebral kanama

riskinin azaltılmasına yönelik klinik yararı, her bir alt grupta korunmuştur (Örneğin, renal bozukluk, yaş, anti-platelet ajan veya P-gp inhibitörleri gibi birlikte kullanılan ilaçlar). Belirli hasta altgrupları bir antikoagülan ile tedavi edildiğinde artmış kanama riskine sahipken, dabigatran için artmış kanama riski GI kanamaya bağlıdır, tipik olarak da PRADAXA tedavisinin başlamasını izleyen ilk 3-6 ayda görülür.

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

Tablo 11, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) tedavisini araştıran havuzlanmış pivotal çalışmalar olan RE-COVER ve RE-COVER II’de görülen kanama olaylarını göstermektedir. Havuzlanmış bu çalışmalarda, primer güvenlik sonlanım noktaları olan majör kanama, majör veya klinik olarak önemli kanama ya da herhangi bir kanama, nominal alfa değeri %5’te, varfarinden anlamlı şekilde daha düşüktür.

Tablo 11: Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) tedavisini araştıran RE- COVER ve RE-COVER II çalışmalarında görülen kanama olayları

	PRADAXA günde 2 iki kez 150 mg	Varfarin	Varfarine göre tehlike oranı (%95 güven aralığı)
Güvenlilik analizine dahil edilen hastalar	2.456	2.462	
Majör kanama olayları	24 (%1)	40 (%1,6)	0,6 (0,36, 0,99)
Intrakraniyal kanama	2 (%0,1)	4 (%0,2)	0,5 (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)
Majör 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 (0,9, 1,82)

Her iki tedavi için de kanama olayları, parenteral tedavinin kesilmesinden sonra, PRADAXA veya varfarinin ilk dozunun alınmasından itibaren sayılmıştır (sadece oral tedavi dönemi). Böylece, PRADAXA 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.

Tablo 12, Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) önlenmesini araştıran pivotal çalışma RE-MEDY’de ortaya çıkan kanama olaylarını göstermektedir. Bazı kanama olayları (majör kanama olayları/klinik olarak önemli kanamalar; herhangi bir kanama) PRADAXA alan hastalarda, nominal alfa değeri %5’te, varfarin alanlara kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktür.

Tablo 12: Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) önlenmesi tedavisini araştıran RE-MEDY çalışmasında görülen kanama olayları

	PRADAXA 150 mg günde iki kez	Varfarin	Varfarine göre tehlike oranı (%95 Güven Aralığı)

Tedavi 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, 2,2)

*Tehlike oranı, kohort/tedavi gruplarından herhangi birinde herhangi bir olay olmadığından tahmin edilebilir değildir.

Tablo 13, 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, PRADAXA alanlara kıyasla, nominal alfa değeri %5’te, anlamlı şekilde daha düşüktür.

Tablo 13: Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) önlenmesi tedavisini araştıran RE-SONATE çalışmasında görülen kanama olayları

	PRADAXA günde iki kez 150 mg	Plasebo	Plaseboya göre tehlike oranı (%95 Güven Aralığı)
Tedavi edilen hastalar	684	659	
Major kanama olayları	2(%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)	2,69 (1,43, 5,07)
Herhangi bir kanama	72 (% 10,5)	40 (% 6,1)	1,77 (1,2, 2,61)
Herhangi bir GI kanama	5 (%0,7)	2 (%0,3)	2,38 (0,46, 12,27)

*Tehlike oranı, tedavi gruplarından birinde herhangi bir olay olmadığından tahmin edilebilir değildir.

Agranülositoz ve nötropeni

PRADAXA’nın pazara sunulmasından sonraki kullanımında seyrek olarak agranülositoz ve nötropeni bildirilmiştir. Pazarlama sonrası surveyansta bildirilen advers reaksiyonlar, bilinmeyen büyüklükteki bir topluluktan yapıldığından sıklığını tespit etmek mümkün değildir. Raporlama oranı, agranülositoz için 7 olay/1 milyon hasta yılı ve nötropeni için 5 olay/1 milyon hasta yılı olarak tahmin edilmiştir.

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 kanama riskinin artmasına yol açar.

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 dTT testi 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. Dabigatran esas olarak böbrek yoluyla atıldığı için, yeterli bir diürez sağlanmalıdır. Proteine bağlanma oranı düşük olduğundan, dabigatran diyaliz edilebilir. Ancak bu yaklaşımın kullanımı konusunda sınırlı klinik deneyim bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 5.2).

Kanama komplikasyonlarının yönetimi

Hemorajik komplikasyonların ortaya çıkması halinde PRADAXA tedavisi kesilmeli ve kanama odağı araştırılmalıdır. Doktorun vereceği karara bağlı olarak, klinik duruma göre, cerrahi hemostaz ve kan hacmi replasmanı gibi uygun destekleyici tedaviler başlatılmalıdır.

PRADAXA etkisinin hızlı bir şekilde geri döndürülmesinin gerekli olduğu durumlarda, PRADAXA'nın antikoagülan etkisini antagonize eden, spesifik geri döndürücü ajan 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, bu yöntemin 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotikler, direkt trombininhibitörleri
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, yarışmalı, geri dönüşümlü, direkt bir trombin inhibitörüdür ve plazmada bulunan esas aktif maddedir.

Trombin (serin proteaz), koagülasyon süreci sırasında fibrinojenin fibrin haline dönüşmesini sağladığı için, bu maddenin inhibisyonu trombus oluşmasını engeller. Dabigatran aynı zamanda, serbest trombin, fibrine bağlı trombin ve trombin-indüksiyonlu trombosit agregasyonunu da inhibe etmektedir.

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 aPTT'yi uzatır.

Kalibre edilmiş kantitatif dilüe TT (dTT) testi, beklenen dabigatran plazma konsantrasyonları ile karşılaştırılabilecek 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 sağlayabilir.

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. Her ne kadar yüksek çıkan aPTT değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekse de 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 olmasının (aPTT eşik değerleri için Bkz. Bölüm 4.4., Tablo 4) kanama riskinde artışla ilişkili olduğu kabul edilir.

Günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat uygulamasından iki saat kadar sonra ölçülen dabigatran kararlı durum pik plazma konsantrasyonunun geometrik ortalaması, 117-275 ng/ml aralığında (25.-75. persentil aralığında) ve 175 ng/ml bulunmuştur. Dabigatranın çukur konsantrasyonu geometrik ortalaması, sabah çukurda, doz intervalinin sonunda (yani dabigatran 150 mg akşam dozundan 12 saat sonra) ölçülmüş ve 61-143 ng/ml (25.-75. persentil aralığında) arasında olmak üzere ortalama 91 ng/ml bulunmuştur.

Atriyal nonvalvüler fibrilasyonu olan ve 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'ıncı persentili yaklaşık 200 ng/ml'dir.

- Çukurda ölçülen (önceki dozdan 10-16 saat sonra) normalin üst sınırının 3 katı yükselmiş bir ECT, 103 saniyelik ECT uzamasının gözlenen 90'ıncı persentil ifade eder.
- 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'nıncı persentili 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) ölçülen dabigatranın çukur konsantrasyonu geometrik ortalaması 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 için;

- 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) başlangıç değerine göre 2,3 kat yükselmiş bir ECT, 74 saniyelik ECT uzamasının gözlenen 90'ıncı persentili temsil eder.
- Çukurda ölçülen aPTT değerinin (Önceki dozdan 10-16 saat sonra) 90'ıncı persentili 62 saniyedir ve başlangıç değerinin 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 güvenilirlik

Etnik Köken:

Beyaz ırk, Afrika kökenli-Amerikalı, ispanyol kökenli, japon veya çinli hastalar arasında klinik önemi olan herhangi bir etnik farklılık gözlenmemiştir.

Risk faktörlerinden biri ya da daha fazlasına sahip nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda inme ve sistemik embolinin 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 daha 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 aralıkta bulunma zamanının (TTR) (INR 2-3) ortalama yüzdesi %64,4 (medyan TTR %67) olmuştur.

RE-LY çalışması, günde iki kez 110 mg dozda uygulanan dabigatran eteksilatın, atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde varfarinden aşağı olmadığını ve intraserebral hemoraji riski, total kanama riski ve major kanama riskinin daha

düşük olduğunu ortaya konmuştur. 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 düzeyde bulunmuştur. Miyokard enfarktüs oranları, varfarin ile karşılaştırıldığında, günde iki kez 110 mg ve günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat 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 sonuçların detayları, Tablo 14-16'da verilmektedir:

Tablo 14: RE-LY'da çalışma dönemi boyunca ilk inme ya da sistemik embolizm (primer sonlanım noktası) ortaya çıkışının analizi

	PRADAXA 110 mg günde iki kez	PRADAXA 150 mg günde iki 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 15: RE-LY'da çalışma dönemi boyunca ilk iskemik ya da hemorajik inme ortaya çıkışının analizi

	PRADAXA 110 mg günde iki kez	PRADAXA 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 (%95 GA)	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 (0,3, 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 (0,1)	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 16: RE-LY’da çalışma dönemi boyunca tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler sağkalım analizi

	PRADAXA 110 mg günde iki kez	PRADAXA 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 (0,8, 1,03)	0,88 (0,77, 1)	
p değeri	0,1308	0,0517	
Vasküler mortalite			
İnsidans (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	0,9 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72,0,99)	
p değeri	0,2081	0,0430	

‰: yıllık olay oranıdır. GA: güven aralığı

Tablo 17-18, ilgili alt gruplarda primer etkililik ve güvenlilik sonlanım noktası sonuçlarını gösterir.

İnme ve sistemik emboli primer sonlanım noktaları için, varfarine kıyasla, farklı risk oranı taşıyan herhangi bir alt grup (yani, yaş, ağırlık, cinsiyet, renal fonksiyon, etnisite) tanımlanmamıştır.

Tablo 17: İnme /sistemik embolizm altgrupları için tehlike oranı ve %95 GA

Sonlanım noktası	Günde iki kez PRADAXA 110 mg ve varfarinin kıyaslanması	Günde iki kez PRADAXA 150 mg ve varfarinin kıyaslanması
Yaş (yıl)		
<65	1,1 (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 (0,5, 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, 1,2)	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, dabigatranla rölatif kanama riski yaş ile artar. 75 yaş ve üzerindeki hastalarda rölatif risk en yüksek düzeydedir. Antiplatelet ASA

veya klopidoğrelin 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 18: Altgruplara göre majör kanamalar için tehlike oranı ve %95 GA

Sonlanım noktası	Günde iki kez PRADAXA 110 mg ve varfarinin kıyaslanması	Günde iki kez PRADAXA 150 mg ve varfarinin kıyaslanması
Yaş (yıl)		
<65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,2, 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)	0,9 (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 hastalarda dabigatran tedavisinin uzun dönemde, çok merkezli uzatma çalışması)

RE-LY uzatma çalışması (RELY-ABLE), RE-LY çalışmasında uygulanan aynı dabigatran eteksilat dozu ile devam eden hastaların kohortu için ilave güvenilirlik bilgisi sağlamıştır. RE-LY çalışmasının son vizitinde araştırma ilacıyla tedavileri tamamen kesilmemiş olan hastalar RELY-ABLE çalışması için uygundur. Bu çalışmaya dahil edilen hastalar, RE-LY'dan sonraki takip eden 43 aya kadar sürelerle (toplam ortalama takip RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 yıl), RE-LY'da rastgele belirlenen, aynı çift-kör dabigatran eteksilat dozunu almaya devam etmiştir. Dahil olan hasta sayısı 5.897'dir. Bu sayı, RE-LY'da başlangıçta dabigatran eteksilat alması rastgele belirlenmiş olan hastaların %49'unu ve RELY-ABLE çalışması için uygun bulunan hastaların %86'sını temsil etmektedir.

RELY-ABLE tedavisinin ilave 2,5 yılı boyunca, 6 yılın üzerindeki maksimum maruziyet ile (RELY + RELY-ABLE'da toplam maruziyet) dabigatran eteksilatın her iki test dozu, 110 mg b.i.d ve 150 mg b.i.d için uzun dönemde güvenilirlik profili teyid edilmiştir. Herhangi bir yeni güvenilirlik bulgusu gözlenmemiştir.

Majör kanama ve diğer kanama olayları dahil, ortaya çıkan olayların oranları RE-LY'da görülenlerle tutarlı bulunmuştur.

Girişimsel olmayan çalışmalardan elde edilen veriler

Girişimsel olmayan bir çalışma (GLORIA-AF), gerçek yaşam koşullarında, dabigatran eteksilat verilen, yeni tanı almış NVAF hastalarında prospektif olarak güvenilirlik ve etkililik verilerini toplamıştır (ikinci fazında). Çalışmaya dabigatran eteksilat kullanan 4.859 hasta (%55'i 150 mg bid ile, %43'ü 110 mg bid ile, %2'si 75 mg bid ile tedavi edilmiştir) dahil edilmiştir. Hastalar 2 yıl süreyle takip edilmiştir. Ortalama CHADS₂ ve HAS-BLED skorları,

sırası ile, 1,9 ve 1,2'dir. Tedavi sürerken ortalama takip süresi 18,3 aydır. Majör kanama 0,97/100 hasta yılı olarak ortaya çıkmıştır. Yaşamı tehdit eden kanama 0,46/100 hasta yılı, intrakraniyel hemoraji 0,17/100 hasta yılı ve gastrointestinal kanama 0,6/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir. İnme, 0,65/100 hasta yılı ortaya çıkmıştır.

Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri'nde 134.000'den fazla sayıda yaşlı NVAF hastasında (tedavi sırasındaki takip süresine 37.500 hasta yılından daha fazla bir katkı sağlamıştır) girişimsel olmayan bir çalışma [Graham DJ et al., Circulation. 2015; 131:157-164] yürütülmüştür. Bu çalışmada dabigatran eteksilat (hastaların %84'ü 150 mg bid ile ve %16'sı 75 mg bid ile tedavi edilmiştir), varfarin ile karşılaştırıldığında, iskemik inme (tehlike oranı 0,8, %95 güven aralığı (GA) 0,67- 0,96), intrakraniyal kanama (tehlike oranı 0,34, GA 0,26-0,46) ve mortalite (tehlike oranı 0,86, GA 0,77-0,96) açısından azalmış bir risk ile ilişkilendirilmiş, buna karşılık gastrointestinal kanama riski artmıştır (tehlike oranı 1,28, GA 1,14-1,44). Major kanama açısından herhangi bir fark bulunmamıştır (tehlike oranı 0,97, GA 0,88-1,07).

Gerçek yaşam koşullarında yapılan bu gözlemler, bu endikasyon için, dabigatrat eteksilatın RE- LY çalışmasında belirlenen güvenilirlik ve etkililik profili ile tutarlıdır.

Atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonu uygulanan hastalar

Stabil antikoagülan tedavisi alan 704 hastada, körlenmiş, sonlanım noktası değerlendirmesi merkezi olarak yapılan prospektif, randomize, açık etiketli, çok merkezli bir araştırma çalışması (RE-CIRCUIT) yürütülmüştür. Bu çalışma, paroksizmal veya persistant atriyal fibrilasyonlu hastaların kateter ablasyonlarında kesintisiz olarak günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat tedavisi ile kesintisiz INR izlemine göre ayarlanan varfarin tedavisini karşılaştırmıştır. Çalışmaya dahil edilen 704 hastadan 317'sine kesintisiz dabigatran tedavisi alırken ve 318'ine de kesintisiz varfarin alırken atriyal fibrilasyon ablasyonu yapılmıştır. Tüm hastalara kateter ablasyonu öncesinde trans-özefagial ekokardiyografi (TEE) uygulanmıştır. Primer sonuç (ISTH kriterlerine göre karar verilen major kanama olarak), dabigatran eteksilat grubunda 5 (%1,6) hastada ve varfarin grubunda 22 (%6,9) hastada ortaya çıkmıştır (risk farklılığı -%5,3; %95 GA -8,4, -2,2; P=0,0009). Ablasyonun yapılmasından başlayarak ablasyondan sonraki 8 haftaya kadarki zaman diliminde, inme/sistemik emboli/TIA (kompozit) olayları dabigatran eteksilat grubunda hiç görülmezken, varfarin grubunda bir olay (TIA) görülmüştür. Bu araştırmaya yönelik çalışma, ablasyon ortamında INR'ye göre ayarlanmış varfarinle karşılaştırıldığında, dabigatran eteksilatın MBE (major kanama) oranında anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Stentleme ile birlikte perkütanöz koroner girişim (PKG) geçiren hastalar

Stentleme ile birlikte PKG geçiren (RE-DUAL PCI), nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan 2.725 hastada, dabigatran eteksilat (110 mg veya 150 mg bid) +klopidogrel veya tikagrelor (P2Y12 antagonisti) ile yapılan ikili tedaviye karşı, varfarin (INR 2-3 olacak şekilde ayarlanmış) + klopidogrel veya tikagrelor ve aspirinle yapılan üçlü tedavi, prospektif, randomize, açık tasarımlı, sonlanım noktası körlenmiş bir çalışmada (PROBE) (Faz IIIb) değerlendirilmiştir. Hastalar, dabigatran eteksilat 110 mg ikili tedaviye, dabigatran eteksilat 150 mg ikili tedaviye veya varfarin üçlü tedavisine randomize edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nin dışındaki yaşlı hastalar (tüm ülkeler için ≥ 80 yaş ve Japonya için ≥ 70 yaş), ya dabigatran eteksilat 110 mg ikili tedavi grubuna ya da varfarin üçlü tedavi grubuna randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası, ISTH tanımına göre majör kanamaların kombine sonlanım noktası veya klinik olarak anlamlı majör olmayan kanama olayıdır.

Primer sonlanım noktasının insidansı dabigatran eteksilat 110 mg ikili tedavi grubunda %15,4 (151 hasta), buna karşılık varfarin üçlü tedavi grubunda %26,9 (264 hasta) (HR 0,52; %95 GA 0,42, 0,63; daha aşağı olmama durumu için $P < 0,0001$ ve daha üstün olma durumu için $P < 0,0001$) ve dabigatran eteksilat 150 mg ikili tedavi grubunda %20,2 (154 hasta), buna karşılık karşı gelen varfarin üçlü tedavi grubunda %25,7 (196 hasta) olmuştur (HR 0,72; %95 GA 0,58, 0,88; daha aşağı olmama durumu için $P < 0,0001$ ve daha üstün olma durumu için $P = 0,002$). Tanımlayıcı analizlerin bir parçası olarak, TIMI (miyokard enfarktüsünde tromboliz) majör kanama olayları, varfarin üçlü tedavisi ile karşılaştırıldığında, her iki dabigatran eteksilat ikili tedavi grubunda da daha düşük bulunmuştur: dabigatran eteksilat 110 mg ikili tedavi grubunda 14 olay (%1,4), buna karşılık varfarin üçlü tedavi grubunda 37 olay (%3,8) (HR 0,37; %95 GA 0,2, 0,68; $P = 0,002$) ve dabigatran eteksilat 150 mg ikili tedavi grubunda 16 olay (%2,1), buna karşılık ilgili varfarin üçlü tedavi grubunda 30 olay (%3,9) (HR 0,51; %95 GA 0,28, 0,93; $P = 0,03$). Her iki dabigatran eteksilat ikili tedavi grubunda, karşılık gelen varfarin üçlü tedavi gruplarına göre, intrakraniyal hemoraji oranları daha düşüktür: dabigatran eteksilat 110 mg ikili tedavi grubunda 3 olay (%0,3), buna karşılık varfarin üçlü tedavi grubunda 10 olay (%1) (HR 0,3; %95 GA 0,08, 1,07; $P = 0,06$) ve dabigatran eteksilat 150 mg ikili tedavi grubunda 1 olay (%0,1), buna karşılık ilgili varfarin üçlü tedavi grubunda 8 olay (%1) (HR 0,12; %95 GA 0,02, 0,98; $P = 0,047$). Bileşik etkililik sonlanım noktası olan ölüm, tromboembolik olaylar (miyokard enfarktüsü, inme veya sistemik emboli) veya planlanmamış revaskülarizasyonun insidansı, iki dabigatran eteksilat ikili tedavi grubunda kombine olarak, varfarin üçlü tedavi grubuna göre, daha aşağı değildir (sırası ile %13,7'ye karşılık %13,4; HR 1,04; %95 GA 0,84, 1,29; daha aşağı olmama durumu için $P = 0,0047$). Dabigatran eteksilat ikili tedavi grupları ve varfarin üçlü tedavi grubu arasında etkililik sonlanım noktalarının her bir komponenti için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Bu çalışma, dabigatran eteksilat ve bir P2Y12 antagonisti ile ikili tedavinin, varfarinle üçlü tedavi ile karşılaştırıldığında, kanama riskini anlamlı olarak düşürdüğünü ve ayrıca, stentleme ile birlikte PKG geçiren atrial fibrilasyonlu hastalarda toplam tromboembolik olaylar için daha aşağı olmadığını göstermiştir.

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

İki çok merkezli, randomize, çift kör, paralel gruplu replike çalışma RE-COVER ve RE-COVER II'de etkililik ve güvenlilik araştırılmıştır. Bu çalışmalar, akut DVT ve/veya PE hastalarında, dabigatran eteksilat (günde iki kez 150 mg) ile varfarini karşılaştırmıştır (hedef INR 2-3). Bu çalışmaların primer amacı, 6 ay süreli tedavi döneminde, rekürrent semptomatik DVT ve/veya PE ve ilişkili ölümlerin önlenmesinin birleşimi olan primer sonlanım noktasının ortaya çıkmasının azaltılmasında, 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 gündür. Varfarine randomize edilmiş hastalarda terapötik aralıkta (INR 2 -3) medyan süre %60,6 olmuştur.

Çalışmalarda, günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat uygulamasının, varfarin tedavisinden aşağı olmadığı gösterilmiştir (RECOVER ve RECOVER II için aşağı olmama sınırı: riskteki farklılık için 3,6 ve tehlike oranı için 2,75'tir).

Tablo 19: 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)

	PRADAXA 150 mg günde 2 kez	Varfarin
Tedavi edilen hasta sayısı	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)
%95 güven aralığı	0,7, 1,54	0,67, 1,49
VTE ile ilişkili ölümler	4 (%0,2)	3 (%0,1)
%95 güven aralığı	0,04, 0,4	0,02, 0,34
Tüm nedenlere bağlı ölümler	51 (%2)	52 (%2)
%95 güven aralığı	1,49, 2,62	1,52, 2,66

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

İki randomize, çift kör, paralel grup çalışması daha önce antikoagülan tedavisi almış hastalarda yürütülmüştür. Varfarin kontrollü RE-MEDY çalışmasına, 3-12 ay süreyle antikoagülan tedavisi almış ve daha fazla antikoagülan tedaviye ihtiyaç duyan hastaları dahil edilmiştir. Plasebo kontrollü RE-SONATE çalışmasına ise, 6-18 ay süreyle vitamin K inhibitörleri ile tedavi almış hastaları dahil edilmiştir.

RE-MEDY çalışmasının amacı, rekürrent semptomatik DVT ve/veya PE'nin uzun süreli tedavisi ve önlenmesinde, oral dabigatran eteksilatın (150 mg b.i.d) güvenliğini ve etkililiğini varfarinle (hedef INR 2-3) karşılaştırmaktır. Toplam 2.866 hasta randomize edilmiş ve 2.856 hasta tedavi edilmiştir. Dabigatran eteksilatla tedavi süresi 6-36 ay arasında değişmiştir (medyan 534 gün). Varfarine randomize edilmiş hastalarda terapötik aralıktaki (INR 2-3) 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 20: RE-MEDY çalışmasında tedavi sonrası dönemin sonuna kadar primer ve sekonder etkililik sonlanım noktalarının (VTE, DVT ve/veya PE'nin birleşimidir) analizi

	PRADAXA 150 mg günde iki kez	Varfarin
Tedavi edilen hasta sayısı	1.430	1.426
Rekürrent semptomatik VTE veya VTE ile ilişkili ölümler	26 (%1,8)	18 (%1,3)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 güven aralığı)	1,44 (0,78, 2,64)	
Aşağı olmama sınırı	2,85	
18. ayda olay yaşayan hastalar	22	17
18. ayda kümülatif risk (%)	1,7	1,4
Varfarine kıyasla risk farklılığı (%)	0,4	
%95 güven aralığı		
Aşağı olmama sınırı	2,8	
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, 1,9	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, 0,39	0, 0,39
Tüm nedenlere bağlı ölümler	17 (%1,2)	19 (%1,3)
%95 güven aralığı	0,69, 1,9	0,8, 2,07

RE-SONATE çalışmasının amacı, 6-18 aylık VKA tedavisini tamamlamış hastalarda, rekürrent semptomatik DVT ve/veya PE 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, rekürrent semptomatik DVT/PE olaylarının önlenmesinde açıklanamayan ölümler de dahil, plaseboya göre daha üstün olduğunu göstermiştir. Tedavi döneminde risk %5,6'dan %0,4'e ($p<0,0001$) düşmüştür (tehlike oranı esas alındığında rölatif risk azalması %92). Primer sonlanım noktasının tüm sekonder ve duyarlılık analizleri ve tüm sekonder sonlanım noktaları dabigatran eteksilatın plaseboya göre üstünlüğünü ortaya koymuştur.

Çalışma, tedavinin tamamlanmasından 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 21: RE-SONATE çalışmasında tedavi sonrası dönemin sonuna kadar primer ve sekonder etkililik sonlanım noktalarının analizi (VTE, DVT ve /veya PE'nin birleşimi)

	PRADAXA günde iki kez 150 mg	Plasebo
Tedavi edilen hasta sayısı	681	662
Rekürrent semptomatik VTE veya ilişkili ölümler	3 (%0,4)	37 (%5,6)
Plaseboya 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, 0,82	1,16, 3,52
VTE ile ilişkili ölümler	0 (0)	0 (0)
%95 güven aralığı	0, 0,54	0, 0,56
Açıklanamayan ölümler	0 (0)	2 (%0,3)
%95 güven aralığı	0, 0,54	0,04, 1,09
Tüm nedenlere bağlı ölümler	0 (0)	2 (%0,3)
%95 güven aralığı	0, 0,54	0,04, 1,09

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, inmeler ve semptomatik/asemptomatik prostetik kapak trombozları) ve daha fazla kanama olayı gözlenmiştir. Post operatif erken dönem hastalarında, özellikle kalp kapağı replasman cerrahisinden sonra dabigatran eteksilata erken başlayan (yani 3. gün) hastalarda, majör kanama asıl olarak hemorajik perikardiyal effüzyon şeklinde ortaya çıkmıştır (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, onaylı endikasyonlar için, pediyatrik popülasyonun tüm altgruplarında PRADAXA ile yapılan çalışmaların sonuçlarının verilmesi zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

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'tir.

Sağlıklı gönüllülerde oral PRADAXA uygulamasından sonra, dabigatranın plazmadaki farmakokinetik profili, plazma konsantrasyonlarında hızlı bir artış ve doruk konsantrasyona (Cmaks) uygulama sonrası 0,5 ve 2 saat içinde ulaşılmasıyla karakterizedir.

Emilim:

Dabigatran eteksilatın post-operatif 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 sadece 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. Cmaks ve EAA dozla orantılı olmuştur.

Pelletler, hidrokisipropil 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 (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.

Biyotransformasyon:

Dabigatran metabolizması ve atılımı, sağlıklı erkek gönüllülerde, radyoaktif işaretli, tek intravenöz dabigatran dozunu takiben incelenmiştir. İntravenöz bir dozdan sonra, dabigatrana bağlı radyoaktivite esas olarak idrar ile elimine edilmiştir (%85). Fekal atılım, uygulanan dozun %6'sına karşılık gelir. Uygulama sonrası 168. saatte geri kazanılan total radyoaktivite, uygulanan dozun %88-94'ü arasındadır.

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. Dabigatranın plazma konsantrasyonları biekspansiyon azalma gösterir, ortalama terminal yarılanma ömrü sağlıklı yaşlı gönüllülerde 11 saattir. Çoklu dozlardan sonra, yaklaşık 12-24 saat süreli terminal yarılanma ömürleri gözlenmiştir. Yarılanma ömrü dozdan bağımsızdır. Tablo 22'de gösterildiği gibi böbrek fonksiyonlarında bozulma olursa, terminal yarılanma ömrü uzar.

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 gözlenenden yaklaşık 6 kat daha yüksek ve yarılanma ömrü 2 kat daha uzun bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Tablo 22: 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 (gCV); aralık)
≥80	13,4 (% 25,7; 11-21,6)
≥50-<80	15,3 (% 42,7; 11,7-34,1)
≥30-<50	18,4 (% 18,5; 13,3-23)
<30	27,2 (% 15,3; 21,6-35)

Dabigatran maruziyeti (çukur ve pik), ek olarak, şiddetli böbrek bozukluğu olan (kreatinin klerensi [CrCl] 15-30 ml/dk olarak tanımlanmıştır) ve günde 2 kez 75 mg dabigatran eteksilat alan NVAF hastalarında yürütülen prospektif, açık etiketli, randomize bir farmakokinetik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu uygulama, bir sonraki dozdan hemen önce ölçülen çukur konsantrasyonu geometrik ortalama değeri 155 ng/ml (gCV: %76,9) ve son dozun uygulanmasından 2 saat sonra ölçülen pik konsantrasyon geometrik ortalama değeri 202 ng/ml (gCV: %70,6) ile sonuçlanmıştır.

Hemodiyaliz ile dabigatran klerensi, atriyal fibrilasyonu olmayan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) bulunan 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 bir kan akım hızında, 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 ml/dk'dır. Orta derecede renal bozukluğu olan hastalarda (CrCL 30-50 ml/dk), renal bozukluğu olmayan hastalara (CrCL ≥80 ml/dk) göre, dozlama öncesi ve sonrasında dabigatran plazma konsantrasyonları sırası ile 2,29 kat ve 1,81 kat daha fazladır.

RE-COVER çalışmasında medyan CrCl 100,4 ml/dk'dır. Hastaların %21,7'sinde hafif derecede (CrCl>50-<80 ml/dk) ve %4,5'inde orta derecede (CrCl 30- 50 ml/dk arasında) böbrek yetmezliği vardır. Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda CrCL >80 ml/dk olan hastalara göre, kararlı durumda, dozlama öncesi dabigatran plazma konsantrasyonları, sırasıyla, ortalama 1,8 kat ve 3,6 kat daha yüksek bulunmuştur. CrCl için, benzer değerler, RE- COVER II'de de elde edilmiştir.

RE-MEDY ve RE-SONATE çalışmalarında medyan CrCl sırası ile 99 ml/dk ve 99,7 ml/dk'dır. RE-MEDY ve RE-SONATE çalışmalarında, sırasıyla, hastaların %22,9 ve 22,5'unda CrCl > 50-< 80 ml/dk, %4,1 ve %4,8'inde 30-50 ml/dk arasındadır.

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 Cmaks'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 içindedir 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 sahipti. Doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 4.2).

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:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarına

dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında gözlenen etkiler, dabigatranın artmış 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 bulunmamıştır.

Dabigatran eteksilat mesilatın aktif kısmı olan dabigatran çevrede kalıcıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Tartarik asit
Arap zankı
Hipromelloz
Dimetikon 350
Talk
Hidroksi propil selüloz

Kapsül kabuğu

Karragenan
Potasyum klorür
Titanyum dioksit (E171)
Indigo carmin (E 132)
Hipromelloz

Siyah baskı mürekkebi

Şellak
Siyah demir oksit (E172)
Potasyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

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

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:

- 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 Tic. A.Ş.
Esentepe Mah. Harman 1 Sok.
Nidakule Levent No: 7/9 Kat: 15
34394 Şişli / 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: 06/03/2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ