

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® 75 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için, 6.1 bölümüne bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Ortopedik cerrahide venöz tromboembolizmin primer önlenmesi

Ortopedik cerrahide venöz tromboembolizminin primer önlenmesi için önerilen PRADAXA dozları ve tedavi süresi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Ortopedik cerrahide venöz tromboembolizminin primer önlenmesi için doz önerileri ve tedavi süresi

	Tedavinin başlaması Cerrahinin yapıldığı gün, cerrahinin tamamlanmasından 1- 4 saat sonra	İdame dozu Cerrahiden sonraki gün başlanır	İdame dozu süresi
Elektif diz replasman cerrahisinden sonra hastalar	110 mg PRADAXA tek kapsül	Günde bir kez 110 mg'lık 2 kapsül şeklinde alınan 220 mg	10 gün
Elektif kalça replasman cerrahisinden sonra hastalar			28-35 gün
<u>Doz azaltılması önerilen durumlar</u>			
Orta derecede renal yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi- CrCL 30-50 ml/dk)	75 mg PRADAXA tek kapsül	Günde bir kez 2 kapsül PRADAXA 75 mg şeklinde alınan 150 mg	10 gün (diz replasman cerrahisi) veya 28- 35 gün (kalça replasman cerrahisi)
Eş zamanlı verapamil*, amiodaron, kinidin alan hastalar			
75 yaş veya üzerindeki hastalar			

* Eş zamanlı olarak verapamil ile tedavi edilen orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için, Bkz. "Özel popülasyonlar"

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

PRADAXA tedavisinden önce ve tedavi sırasında renal fonksiyonların değerlendirilmesi

Tüm hastalarda, özellikle de böbrek yetmezliğinin daha sık olabileceği yaşlı hastalarda (75 yaş üzeri):

- Şiddetli renal bozukluğu olan hastalara (CrCL <30 ml/dk) PRADAXA uygulanmasını önlemek için, PRADAXA ile tedaviye başlamadan önce, kreatinin klerensi (CrCL) hesaplanarak renal fonksiyonlar değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).
- PRADAXA ile tedavi sırasında, renal fonksiyonlarda azalma olabileceği düşünülen belirli klinik durumlarda da (hipovolemi, dehidratasyon ve belirli ilaçlarla birlikte kullanılması gibi) böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir.

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

Uygulama şekli

PRADAXA, oral kullanım içindir.

PRADAXA yiyeceklerle birlikte veya ayrıca alınabilir. Kapsüller, mideye ulaşmayı kolaylaştırmak için, 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).

Orta derecede böbrek yetmezliği (CrCL 30-50 ml/dk) olan hastalarda doz azaltılması önerilir (Bkz. Tablo 1, Bölüm 4.4 ve 5.1).

Karaciğer yetmezliği

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

Pediyatrik popülasyon

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

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda (>75 yaş) doz azaltılması önerilir (Bkz. Tablo 1 ve Bölüm 4.4 ve 4.5).

Vücut ağırlığı

Vücut ağırlığı <50 kg ve >110 kg olan hastalarda, önerilen pozolojide klinik deneyim çok sınırlıdır. Mevcut klinik ve kinetik verilere dayanılarak, doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2), ancak yakın klinik gözlem önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Cinsiyet

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

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

Doz Tablo 1’de gösterildiği şekilde azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). Bu durumda, PRADAXA ve birlikte kullanılan bu ilaçlar aynı zamanda alınmalıdır.

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

Diğer tedavilere geçiş

PRADAXA tedavisinden parenteral antikoagülanlara geçiş:

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

Parenteral antikoagülan tedavisinden PRADAXA’ya geçiş:

Parantral antikoagülan tedavisi durdurulmalı ve PRADAXA, alternatif tedavinin bir sonraki

doz zamanından 0-2 saat öncesinde, ya da sürekli tedavi durumunda (Örneğin, intravenöz fraksiyone olmamış heparin (UFH)) uygulamanın sonlandırıldığı zaman verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Dozun unutulması

Bir sonraki gün aynı saatte, kalan günlük PRADAXA dozlarının alınmasına devam edilmelidir. Unutulan bir dozu telafi etmek için çift doz alınmamalıdır.

PRADAXA tedavisinin sonlandırılması

Tıbbi bir öneri olmadıkça PRADAXA tedavisi sonlandırılmamalıdır. Hastalar, dispepsi gibi gastrointestinal bulgular (Bkz. Bölüm 4.8) ortaya çıkması halinde doktorları ile temasa geçmeleri konusunda uyarılmalıdır.

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 olduğudüşünülen 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 (ör, fraksiyone olmamış heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin gibi), heparin türevleri (fondaparinux gibi), oral antikoagülanlar (varfarin rivaroksaban, apiksaban gibi)) eş zamanlı 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 fibrilasyonda 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. Hemoglobün 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).

Asetil salisilik asit (ASA), klopidogrel veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) gibi platelet agregasyon inhibitörlerinin kullanımı ile, özefajit, gastrit veya gastroözefajiyal reflü varlığı da gastrointestinal kanama riskini artırır.

Risk faktörleri

Tablo 2’de hemorajik riski arttırabilen faktörler özetlenmiştir.

Tablo 2: Hemorajik riski arttırabilen faktörler

Farmakodinamik ve kinetik faktörler	Yaş \geq 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. Bölüm 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• Asetil salisilik asit ve klopidogrel gibi diğer platelet agregasyon inhibitörleri• Nonsteroidal antiinflamatuvar 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 gastroözefajiyal reflü

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

Hemorajik risk için alınacak önlemler ve risk yönetimi

Kanama komplikasyonlarının yönetimi için Bölüm 4.9’a da bakınız.

Yarar-risk değerlendirmesi

Majör kanama riskini önemli derecede arttıran lezyon, durum, işlem ve/veya farmakolojik tedavilerin (Örneğin, NSAİİ, antiplateletler, SSRI ve SNRI grubu ilaçlar gibi, Bkz. Bölüm 4.5) varlığında dikkatli bir yarar-zarar değerlendirmesi yapılmalıdır. PRADAXA, sadece elde edilecek yarar, kanama risklerinden fazla ise kullanılmalıdır.

Yakın klinik surveyans

Tüm tedavi dönemi boyunca, özellikle de birkaç risk faktörü kombine halde bulunuyorsa, kanama ve anemi belirtileri yakından takip edilmelidir (Bkz. Tablo 2). PRADAXA, verapamil, amiodaron, kinidin veya klaritromisin (P-gp inhibitörleri) ile eş zamanlı uygulanacaksa ve özellikle kanama varlığında, hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan kişilerde özellikle dikkat edilmelidir (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 hemen kesilmeli, kanama odağı araştırılmalı ve spesifik geri döndürücü ajan idarucizumab uygulaması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.9, Kanama komplikasyonlarının yönetimi).

Dozun azaltılması

Bölüm 4.2'de belirtildiği gibi doz azaltılması önerilir.

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 aşırı maruziyetten tespiti için yararlı olabilir.

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

Tablo 3'te kanama riskinde artışla ilişkili olabilecek koagülasyon testi çukurdaki eşik değerleri gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 3: Kanama riskinde artış ile ilişkili olabilecek koagülasyon testi çukurdaki eşik değerleri

Test (çukur değer)	
dTT [ng/ml]	>67
ECT [normalin üst sınır değerinin x-katı]	Veri yoktur
aPTT [normalin üst sınır değerinin x-katı]	>1,3
INR	Yapılmamalıdır

Akut iskemik inme tedavisinde fibrinolitik ilaçların kullanılması:

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

düşünülebilir.

Cerrahi ve girişimler:

PRADAXA almakta iken cerrahi ya da invazif prosedürler uygulanan hastalarda kanama riski artar. Bu nedenle, cerrahi girişimlerde PRADAXA'nın geçici olarak durdurulması gerekli olabilir.

Girişimler için tedavi geçici olarak durdurulduğunda dikkatli olunmalı ve antikoagülan monitorizasyonu uygulanmalıdır. Renal yetmezliği olan hastalarda dabigatranın klerensi daha uzun sürebilir (Bkz. Bölüm 5.2). Bu durum herhangi bir işlemin uygulanmasından önce dikkate alınmalıdır. Böyle durumlarda bir koagülasyon testi (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1) hemostazın iyi durumda olup olmadığını tespit etmek için yararlı olabilir.

Acil cerrahi veya acil işlemler

PRADAXA uygulaması geçici olarak kesilmelidir. Antikoagülant etkinin hızla geri döndürülmesi gerekli olduğunda, PRADAXA için 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, invazif veya cerrahi işlemlerden en az 24 saat önce kesilmelidir. Kanama riski daha yüksek olan hastalarda veya tam hemostaz gerekebilecek majör cerrahi durumunda, PRADAXA'nın cerrahiden 2-4 gün önce kesilmesi gerekebilir.

Tablo 4 'de invaziv ve cerrahi işlemlerden önce tedaviyi kesme kuralları özetlenmiştir.

Tablo 4: 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 hematoma riski, travmatik ya da tekrarlı ponksiyon uygulanan olgularda

ve uzun süreli epidural kateter kullanımı halinde artış gösterebilir. Bir kateterin çıkarılmasının ardından, ilk PRADAXA dozunun uygulanmasından önce en az 2 saatlik bir zamanın geçmesi gereklidir. Bu hastalar, spinal ya da epidural hematoma nörölojik 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 ve 5.1).

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

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

Kalça kırığı cerrahisi:

Kalça kırığı nedeni ile ameliyat olacak hastalarda PRADAXA kullanımı ile ilgili bir veri yoktur. Bu nedenle bu hastalarda tedavi önerilmez.

Hepatik yetmezlik:

Karaciğer enzimlerinde Normalin Üst Sınırı (NÜS) değerinin >2 katı yükselme görülen hastalar, elektif kalça ya da diz replasman cerrahisinden sonra venöz tromboembolik olayların önlenmesinin incelendiği kontrollü klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu hasta alt grubunda tedavi deneyimi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda PRADAXA kullanımı önerilmez. Yaşamı sürdürme üzerinde herhangi bir etkisi olması beklenen herhangi bir karaciğer yetmezliği veya karaciğer hastalığı durumu, kontrendikedir (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 antagonisti tedavisine kıyasla, daha yüksek oranda rekürren trombotik olaylarla ilişkili olabilir.

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 5) 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 araştırılması için) gereklidir. Bazı P-gp inhibitörleri ile kombinasyon durumunda doz azaltılması gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.3, 4.4 ve 5.1).

Tablo 5: Taşıyıcı etkileşimleri

<i>P-gp inhibitörleri</i>	
<i>Eş zamanlı kullanım kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3)</i>	
Ketokoanazol	Ketokonazol, 400 mg'lık oral tek dozuyla dabigatranın total EAA0-∞ ve Cmaks 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 arttırmıştır.
Dronedaron	Dabigatran eteksilat ile dronedaron eşzamanlı uygulandığında, 400 mg b.i.d. tekrarlanan dozlarda dronedaron uygulanmasından sonra, total dabigatran EAA0-∞ ve Cmaks 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	<p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Amiodaron	<p>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 etkileşim, amiodaronun kesilmesinden sonra haftalar boyunca devam edebilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).</p>
Kinidin	<p>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 $EAA_{\tau,ss}$ and $C_{maks,ss}$ değerleri, birlikte kinidin kullanımı ile, sırası ile ortalama 1,53 kat ve 1,56 kat artmıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).</p>
Klaritromisin	<p>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.</p>

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 EAAτ,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 EAAτ,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 EAAτ,ss ve $C_{maks,ss}$ değerleri sırası ile, 1,26 kat ve 1,29 kat artmıştır.</p>
Posakonazol	<p>Posakonazol, P-gp'i bir miktar inhibe eder, ancak klinik olarak çalışılmamıştır.</p> <p>PRADAXA, posakonazol ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.</p>
<u><i>P-gp indükleyicileri</i></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 dozda 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><i>Ritonavir gibi proteaz inhibitörleri</i></u>	
<i>Eş zamanlı kullanım önerilmez</i>	
Örneğin, ritonavir ve diğer proteaz inhibitörleri ile kombinasyonları	<p>Bu maddeler, P-gp'yi inhibitör veya indükleyici olarak etkiler. Bu ilaçlar çalışılmamıştır ve PRADAXA ile birlikte kullanılmaları önerilmez.</p>
<u><i>P-gp substratı</i></u>	
Digoksin	<p>24 sağlıklı gönüllüde yürütülen bir çalışmada, PRADAXA digoksin ile birlikte uygulandığında, digoksinde bir değişiklik ve dabigatran maruziyetinde klinik olarak önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.</p>

Antikoagülanlar ve antiplatelet agregasyon ajanları:

PRADAXA ile eşzamanlı kullanılmaları halinde kanama riskini arttırabilecek aşağıdaki ilaçlar ile ilgili ya hiç deneyim yoktur ya da deneyim sınırlıdır: Fraksiyone olmayan heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) ve heparin türevleri (fondaparinux, 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).

UFH, santral venöz veya arteriyel kateter yolunun açık kalmasını sağlamak üzere veya atriyal fibrilasyon için yapılan kateter ablasyonu sırasında gerekli dozlarda kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.3).

Tablo 6: Anti koagülanlar ve antiplatelet agregasyon ilaçları ile etkileşimler

NSAİİ	Dabigatran eteksilat ile eş zamanlı olarak kısa süreli analjezi için verilen NSAİİ'lerin, kanama riskinde artış ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. 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 klopidogrelin 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 Cmaks _{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 Cmaks _{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 kullanılması, özel olarak araştırılmamıştır. Üç gün süreli, günde bir kez s.c. 40 mg enoksaparin tedavisinden geçiş yapıldığında, son enoksaparin dozundan 24 saat sonraki dabigatran maruziyeti, tek başına dabigatran eteksilat (tek doz 220 mg) uygulamasından sonra bulunandan hafifçe dahadüşüktür. 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 7: Diğer etkileşimler

<i>Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya selektif serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI ilaçlar	Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inmenin önlenmesinde dabigatran ile varfarini karşılaştıran bir Faz III klinik (RE-LY) çalışmasında, SSRI ve SNRI grubu ilaçlar, tüm tedavi gruplarında 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 ranitidinin birlikte 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.

Pediyatrik 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). İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite:

İnsanlara ait herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmalarında, 70 mg/kg'da (hastalarla karşılaştırıldığında 5 kat daha 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 daha yüksek plazma maruziyet düzeyi) fetal vücut ağırlığında ve embriyofetal yaşama oranında azalmayla birlikte fetal varyasyonlarda artış gözlenmiştir. Pre- ve postnatal 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

Aktif kontrollü VTE önleme çalışmasında 6.684 hasta 150 mg veya 220 mg günlük PRADAXA dozları ile tedavi edilmiştir.

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

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

Advers etkilerin tablolulu listesi

Tablo 8'de Sistem Organ Sınıfı başlıkları ve aşağıdaki tanım kuralı kullanılarak sıklık derecelerine göre sıralanan advers reaksiyonları gösterilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 8: Advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı/Tercih edilen terim	Sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Hemoglobinde düşme	Yaygın
Anemi	Yaygın olmayan
Hematokritte düşme	Yaygın olmayan
Trombositopeni	Seyrek
Nötropeni	Bilinmiyor
Agranülositoz	Bilinmiyor

Bağıışıklık sistemi hastalıkları	
İlaç aşırı duyarlılığı	Yaygın olmayan
Anaflaktik reaksiyon	Seyrek
Anjiyoödem	Seyrek
Ürtiker	Seyrek
Döküntü	Seyrek
Prurit	Seyrek
Bronkospazm	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	
İntrakraniyal hemoraji	Seyrek
Vasküler hastalıklar	
Hematom	Yaygın olmayan
Yara yerinde hemoraji	Yaygın olmayan
Hemoraji	Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Epistaksis	Yaygın olmayan
Hemoptizi	Seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	
Gastrointestinal hemoraji	Yaygın olmayan
Rektal hemoraji	Yaygın olmayan
Hemoroidal hemoraji	Yaygın olmayan
Diyare	Yaygın olmayan
Bulantı	Yaygın olmayan
Kusma	Yaygın olmayan
Özofagiyal ülser dahil gastrointestinal ülser	Seyrek
Gastroözofajit	Seyrek
Gastroözofagiyal reflü hastalığı	Seyrek
Abdominal ağrı	Seyrek
Dispepsi	Seyrek
Disfaji	Seyrek
Hepato-biliyer hastalıklar	
Karaciğer fonksiyonlarında anormallik / Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Yaygın
Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan
Aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan
Karaciğer enzimlerinde yükselme	Yaygın olmayan
Hiperbilirubinemi	Yaygın olmayan
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları	
Deride hemoraji	Yaygın olmayan
Alopesi	Bilinmiyor
Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	
Hemartroz	Yaygın olmayan
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Hematüri dahil genitoürolojik hemoraji	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	

Enjeksiyon bölgesinde hemoraji	Seyrek
Kateter yerinde hemoraji	Seyrek
Kanlı akıntı	Seyrek
Yaralanma ve zehirlenme	
Travmatik hemoraji	Yaygın olmayan
Prosedür sonrası hematom	Yaygın olmayan
Prosedür sonrası hemoraji	Yaygın olmayan
Prosedür sonrası akıntı	Yaygın olmayan
Yara yerinde sekresyon	Yaygın olmayan
İnsizyon bölgesinde hemoraji	Seyrek
Postoperatif anemi	Seyrek
Cerrahi ve tıbbi prosedürler	
Yara yerinden drenaj	Seyrek
Prosedür sonrası drenaj	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 sonuçları 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, hipoperfüzyona bağlı akut renal yetmezlik ve kompartman sendromu 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).

İki pivotal klinik çalışmada, doza göre, VTE önlenmesine yönelik tedavi süresi boyunca kanama advers reaksiyonu oluşan hastaların sayısı (%) Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Kanama advers reaksiyonu görülen hasta sayısı (%)

	PRADAXA 150 mg N (%)	PRADAXA 220 mg N (%)	Enoksaparin N (%)
Tedavi edilmiş	1.866 (100)	1.825 (100)	1.848 (100)
Majör kanama	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Herhangi bir kanama	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

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 ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın risk/yarar dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (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 klinik çalışmalarda bu yaklaşımın kullanımı konusunda sınırlı deneyim vardır (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, geri döndürücü spesifik ajan idarucizumab mevcuttur (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 yöntemlerin 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 düşünölmelidir.

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 molekülö bir ön ilaçtır. Oral uygulamadan sonra, dabigatran eteksilat hızla absorbe edilir ve plazma ile karaciğerde esteraz katalizli hidroliz reaksiyonu yoluyla dabigatran haline dönüştürölür. Dabigatran güçlü, yarışmalı, geri dönüölü, direkt bir trombin inhibitörüdür ve plazmada bulunan esas aktif maddedir.

Trombin (serin proteaz) koagölasyon süreci sırasında fibrinojenin fibrin haline dönüşmesini sağladığı için, bu maddenin inhibisyonu trombus oluşmasını engeller. Dabigatran aynı zamanda, serbest trombin, fibrine bağı 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 antikoagölün aktivite gösterdikleri ortaya konulmuştur.

Plazma dabigatran konsantrasyonları ve antikoagölün etkinin derecesi arasında açık bir korelasyon olduğı, Faz II çalışmalarla gösterilmiştir. Dabigatran trombin zamanını (TT), ECT ve aPPT'yi uzatır.

Kalibre edilmiş kantitatif dilüe TT (dTT) testi, beklenen dabigatran plazma konsantrasyonları ile karşılaştırılabilir 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 koagölasyon testi düşünölmelidir.

ECT, direkt trombin inhibitörlerinin aktivitelerinin direkt ölçümünü sağlayabilir.

aPTT testi yaygın olarak mevcuttur ve dabigatran ile elde edilen antikoagölasyon yoğunluğunun yaklaşık olarak ölçölmesini sağlar. Bununla birlikte aPTT testinin duyarlılığı sınırlıdır ve özellikle dabigatranın yüksek plazma konsantrasyonlarında, antikoagölün etkinin miktarının kesin olarak belirlenmesi için uygun değildir. Her ne kadar yüksek çıkan aPTT değerleri dikkatli yorumlanmalıysa da yüksek bir aPTT değeri, hastanın antikoagüle olduğunu gösterir.

Genelde, antikoagölün etki ile ilgili bu ölçümlerin dabigatran düzeylerini yansıttığı ve kanama riskinin değerlendirilmesi için yol gösterici olabileceğı düşünölebilir. Yani, dabigatran çukur düzeylerinin veya çukurda ölçölün aPTT gibi bir koagölasyon testinin 90. persentilin üzerinde olmasının (aPTT eşik değerleri için Bkz. Bölüm 4.4., Tablo 3) kanama riskinde artışla ilişkili olduğı kabul edilir.

220 mg dabigatran eteksilat uygulamasından sonraki iki saat civarında ölçülen dabigatran kararlı durum (3. günden sonra) geometrik ortalama pik plazma konsantrasyonu; 35,2-162 ng/ml aralığında (25.- 75. persentil aralığında) ve 70,8 ng/ml bulunmuştur. Dabigatranın geometrik ortalama çukur konsantrasyonu, doz intervalinin sonunda (yani 220 mg dabigatran dozundan 24 saat sonra) ölçülmüş ve 13-35,7 ng/ml (25.-75. persentil aralığında) arasında olmak üzere ortalama 22 ng/ml bulunmuştur.

Orta derecede renal yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi CrCL 30-50 ml/dk) için özel olarak tasarlanmış bir çalışmada hastalar, 150 mg QD dabigatran eteksilat ile tedavi edilmiştir. Doz intervalinin sonunda ölçülen dabigatran geometrik ortalama çukur konsantrasyonu, 29,6- 72,2 ng/ml aralığında (25.-75. persentil aralığı) ortalama 47,5 ng/ml olmuştur.

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

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

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

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Etnik Köken:

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

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

İki büyük randomize, paralel gruplu, çift-kör, doz doğrulama araştırmasında, elektif majör ortopedik cerrahi (biri diz replasman cerrahisi ve biri kalça replasman cerrahisi) uygulanan hastalara, cerrahiden sonraki 1-4 saat içinde 75 mg ya da 110 mg PRADAXA, sonrasında da hemostazın sağlanmış olması koşulu ile günde bir kez 150 mg veya 220 mg dozlarda PRADAXA verilmiş veya cerrahi girişimden önceki gün ve daha sonra her gün olmak üzere 40 mg enoksaparin uygulanmıştır.

Tedavi süresi RE-MODEL araştırmasında (diz replasmanı) 6–10 gün, RE-NOVATE araştırmasında (kalça replasmanı) 28–35 gündür. Toplam olarak, sırasıyla 2.076 (diz) ve 3.494 (kalça) hasta tedavi edilmiştir.

Toplam VTE'ler (PE, paroksizmal ve distal DVT dahil, rutin venografi ile tespit edilmiş semptomatik veya asemptomatik tüm olaylar) ve tüm nedenlerle ortaya çıkan mortalite birlikte, her iki çalışmanın da primer sonlanım noktasını oluşturmuştur. Major VTE'ler (PE, paroksizmal DVT dahil, rutin venografi ile tespit edilmiş semptomatik veya asemptomatik tüm olaylar) bütünü ve VTE ile ilişkili mortalite sekonder sonlanım noktasını oluşturur ve

klirik durumu göstermek açısından daha uygun olduğu kabul edilir.

Her iki çalışmanın da sonuçları, PRADAXA 220 mg ve 150 mg'ın antitrombotik etkisinin, toplam VTE ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından, enoksaparine kıyaslandığında, istatistiksel olarak daha aşağı olmadığını göstermiştir. 150 mg doz için majör VTE ve VTE ile ilişkili mortalite insidansının nokta tahmini, enoksaparine göre hafif ölçüde daha kötü bulunmuştur (Tablo 10). 220 mg doz ile daha iyi sonuçlar elde edilmiş, majör VTE'nin nokta tahmininin enoksaparine göre hafifçe daha iyi olduğu görülmüştür (Tablo 10).

Klinik çalışmalar yaş ortalaması >65 olan bir hasta grubu ile yürütülmüştür.

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

RE-MODEL ve RE-NOVATE çalışmalarındaki (5.539 hasta tedavi edilmiştir) hastaların; %51'i eş zamanlı hipertansiyon, %9'u eş zamanlı diyabet, %9'u eş zamanlı koroner arter hastalığından şikayetçidir ve %20'nin de venöz yetmezlik öyküsü mevcuttur. Bu hastalıkların hiçbirini, dabitranın VTE'yi önlemesi veya kanama oranları üzerine bir etki göstermemiştir.

Majör VTE ve VTE ile ilişkili mortalite sonlanım noktasına ait veriler primer etkililik sonlanım noktasına göre homojendir ve Tablo 10'da gösterilmiştir.

Toplam VTE ile tüm nedenlere bağlı mortalite sonlanım noktası verileri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Majör olduğuna karar verilmiş kanama sonlanım noktaları verileri aşağıda Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 10: RE-MODEL ve RE-NOVATE ortopedik cerrahi çalışmalarında tedavi sırasında görülen majör VTE ve VTE ile ilişkili mortalitenin analizi

Çalışma	PRADAXA 220 mg	PRADAXA 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kalça)			
N	909	888	917
İnsidans (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Enoksaparine kıyasla risk oranı	0,78	1,09	
%95 GA	0,48, 1,27	0,7, 1,7	
RE-MODEL (diz)			
N	506	527	511
İnsidans (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Enoksaparine kıyasla risk oranı	0,73	1,08	
%95 GA	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

GA: Güven aralığı

Tablo 11: RE-MODEL ve RE-NOVATE ortopedik cerrahi çalışmalarında tedavi sırasında görülen total VTE ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin analizi

Çalışma	PRADAXA 220 mg	PRADAXA 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kalça)			
N	880	874	897
İnsidans (%)	53 (6)	75 (8,6)	60 (6,7)
Enoksaparine kıyasla risk oranı	0,9	1,28	
%95 GA	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (diz)			
N	503	526	512
İnsidans (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Enoksaparine kıyasla risk oranı	0,97	1,07	
%95 GA	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

GA: güven aralığı

Tablo 12: RE-MODEL ve RE-NOVATE çalışmalarında tedavi ile ilgili majör kanama olayları (MKO)

Çalışma	PRADAXA 220 mg	PRADAXA 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kalça)			
Tedavi edilen hasta (N)	1.146	1.163	1.154
MKO sayısı N (%)	23 (2)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (diz)			
Tedavi edilen hasta (N)	679	703	694
MKO sayısı N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prostetik kalp kapağı olan hastalarda tromboembolizmin önlenmesi için yapılan klinik çalışmalar:

Bir Faz II çalışmasında, yakın tarihte mekanik kalp kapağı replasman ameliyatı geçiren (yani halen hastanede olan) ve bu ameliyatı 3 aydan daha fazla bir zaman önce geçiren toplam 252 hastada dabigatran eteksilat ve varfarin araştırılmıştır. Varfarine göre, dabigatran eteksilat ile daha fazla tromboembolik olay (başlıca, inme ve semptomatik/asemptomatik 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, belirlenmiş endikasyonda tromboembolik olayların engellenmesi amacı

ile pediyatrik popülasyonda PRADAXA ile yapılan tüm çalışmaların sonuçlarının verilmesi zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler için bölüm 4.2'ye bakınız).

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 ulaşımla 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 nisbeten daha yavaş bir absorpsiyonu olduğu gösterilmiştir. Post-operatif dönemdeki pik plazma konsantrasyonlarına uygulamadan 6 saat sonra ulaşılmıştır. Etkileyen faktörler, anestezi, gastrointestinal parezi (GI) 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 doz ile orantılıdır.

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 olarak 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 12-14 saat süreli bir terminal yarılanma ömrü gözlenmiştir. Yarılanma ömrü dozdan bağımsızdır. Tablo 13'te gösterildiği gibi renal fonksiyonların bozulması halinde 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 yarı ömür yaklaşık 2 kat daha uzun bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Tablo 13: 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; 11,0-21,6)
≥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, günde iki kez 75 mg dabigatran eteksilat alan, şiddetli renal yetmezliği olan (kreatinin klerensi 15-30 ml/dk olarak tanımlanmıştır) NVAH hastalarında yapılan bir prospektif, açık tasarımlı, randomize bir farmakokinetik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu uygulama, bir sonraki dozun verilmesinden hemen önce ölçülen 155 ng/ml (gCV %76,9) düzeyinde çukur konsantrasyonunun geometrik ortalaması ve son dozun uygulanmasından iki saat sonra ölçülen 202 ng/ml (gCV %70,6) düzeyinde pik konsantrasyonunun geometrik ortalaması ile sonuçlanmıştır.

Hemodiyaliz ile dabigatran eliminasyonu, 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 kadar bir kan akım hızına kadar, kan akım hızı ile orantılıdır. Dabigatranın antikoagülan etkisi azalan plazma konsantrasyonları ile düşmüştür

ve PK/PD ilişkisi işleminden etkilenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Yaşlılar:

Yaşlı gönüllülerde yürütülen spesifik Faz 1 farmakokinetik çalışmalarında, genç gönüllülere kıyasla, EAA'da %40 ila 60 ve 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 düşük bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Vücut ağırlığı:

Dabigatran çukur konsantrasyonları, vücut ağırlığı >100 kg olan hastalarda, 50–100 kg olanlara kıyasla, %20 civarında daha düşüktür. Gönüllülerin büyük çoğunluğu (%80,8) ≥ 50 kg ile <100 kg kategorisi içindeydi ve belirgin bir farklılık saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Vücut ağırlığı <50 kg olan hastalar için kısıtlı klinik veri mevcuttur.

Cinsiyet:

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

Etnik köken:

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

Farmakokinetik etkileşimler:

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 fertilesi 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

Hidroksipropil selüloz

Kapsül kabuğu

Karragenan

Potasyum klorür

Titanyum dioksit (E171)

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.

1 ya da 6 blister řeridi içeren karton kutular (10 ya da 60 sert kapsül içeren).

Tüm ambalaj büyüklükleri piyasada olmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğeri 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

131/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi: 06/03/2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ