

## 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® 110 mg sert kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her kapsül; 110 mg dabigatran eteksilat (mesilat şeklinde) içermektedir.

#### Yardımcı madde(ler):

Gün batımı sarısı (E 110) 0.003 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Kapak kısmı opak, açık mavi ve gövdesi opak, krem rengi, 1 numaralı, sarımtırak pelletlerle doldurulmuş baskılı kapsüllerdir. Kapakta Boehringer Ingelheim firma sembolü ve gövdede “R110” baskı mevcuttur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

PRADAXA 110 mg elektif total kalça replasman cerrahisi ya da total diz replasman cerrahisi geçiren erişkin hastalarda venöz tromboembolik (VTE) olayların primer önlenmesinde endikedir.

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

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

## 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi (pVTEp ortopedik cerrahi):

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

Elektif diz replasman cerrahisinden sonra:

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

Elektif kalça replasman cerrahisinden sonra:

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

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

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

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

#### **Renal fonksiyonların değerlendirilmesi (pVTEp ortopedik cerrahi)**

Tüm hastalarda:

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

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

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

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

**Uygulama şekli ( pVTEp ortopedik cerrahi):**

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

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği (pVTEp ortopedik cerrahi):**

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

Orta derecede böbrek yetmezliği (Kreatinin klerensi 30-50 ml/dk) olan hastalarda klinik deneyim sınırlıdır. Bu hastalar dikkatle tedavi edilmelidir. Önerilen doz, günde bir kez 75 mg'lık 2 kapsül şeklinde alınan, 150 mg PRADAXA'dır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

**Karaciğer yetmezliği (pVTEp ortopedik cerrahi):**

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 klinik araştırmalara dahil edilmemiştir. Bu hasta alt grubunda tedavi deneyimi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda PRADAXA kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Yaşamı sürdürme üzerinde herhangi bir etkisi olması beklenen karaciğer yetmezliği veya karaciğer hastalığı durumu kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

**Pediyatrik popülasyon (pVTEp ortopedik cerrahi):**

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

**Geriyatrik popülasyon (pVTEp ortopedik cerrahi) :**

Yaşlı hastalarda (>75) klinik deneyim sınırlıdır. Bu grup hastalar dikkatli tedavi edilmelidir. Önerilen doz: günde bir kez 75 mg'lık iki kapsül şeklinde alınan 150 mg PRADAXA'dır ( Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Yaşlı hastalarda (>75 yaş) renal bozukluk sık görüldüğü için, PRADAXA ile tedaviye başlamadan önce CrCL hesaplanarak renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (Örn. CrCL<30 ml/dk) tedaviye başlanmamalıdır. PRADAXA ile

tedavi sırasında, renal fonksiyonlarda azalma veya bozulma olabileceği düşünülen belirli klinik durumlarda da (Hipovolemi, dehidratasyon, belirli ilaçlarla birlikte kullanılması vb. gibi) böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

**Vücut ağırlığı** (pVTEp ortopedik cerrahi) :

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

**Cinsiyet** (pVTEp ortopedik cerrahi):

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

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

Dabigatran eteksilat ile eşzamanlı olarak amiodaron, kinidin ya da verapamil verilen hastalarda doz, günde bir kez 75 mg'lık 2 kapsül şeklinde alınan 150 mg PRADAXA dozuna düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). Bu durumda, PRADAXA ile birlikte kullanılan ilaçlar aynı zamanda alınmalıdır.

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

**Diğer tedavilere geçiş** (pVTEp ortopedik cerrahi):

PRADAXA tedavisinden parenteral antikoagülanlara geçiş:

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

Parenteral antikoagülan tedavisinden PRADAXA'ya geçiş:

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

**Dozun unutulması** (pVTEp ortopedik cerrahi):

Bir sonraki gün aynı saatte, kalan günlük PRADAXA dozlarının alınmasına devam edilmelidir.

Unutulan bir dozu telafi etmek için çift doz alınmamalıdır.

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

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

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

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

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

### **SPAF, DVT/ PE:**

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

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

Aşağıda verilen gruplar için günlük PRADAXA dozu, hastanın tromboemboli riskinin ve kanama riskinin bireysel değerlendirmesine göre, 300 veya 220 mg olarak seçilmelidir.

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

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

Diğer detaylar için Bkz. Bölüm 4.4, 4.5, 5.1 ve 5.2.

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

### **Renal fonksiyonların değerlendirilmesi (SPAF, DVT/PE):**

Tüm hastalarda:

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

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

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

PRADAXA için klinik geliştirme sırasında renal fonksiyonların (CrCL, ml/dk) değerlendirilmesi için Cockcroft-Gault yöntemi kullanılmıştır. Cockcroft-Gault formülü için Bölüm 4.2, Ortopedik cerrahide venöz tromboembolizmin primer önlenmesi (pVTEp ortopedik cerrahi kısmına bakınız).

**Uygulama şekli (SPAF, DVT/PE):**

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

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği (SPAF, DVT/PE):**

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 doz 150 mg'lık kapsülden günde iki kez birer tane şeklinde alınan 300 mg'dır. Bununla birlikte, kanama riskinin yüksek olduğu hastalarda doz, günde iki kez birer 110 mg'lık kapsül olarak azaltılması ile toplam 220 mg şeklinde düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların klinik açıdan yakından izlenmesi önerilir.

**Karaciğer yetmezliği (SPAF, DVT/ PE):**

Karaciğer enzimlerinde Normalin Üst Sınırı (NÜS) değerinin > 2 katı yükselme görülen hastalar, ana çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu hasta alt grubunda tedavi deneyimi bulunmamaktadır ve bu nedenle bu hastalarda PRADAXA kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Yaşamı sürdürme üzerinde herhangi bir etkisi olması beklenen karaciğer yetmezliği veya karaciğer hastalığı durumu kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

**Pediyatrik popülasyon (SPAF):**

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

**Pediyatrik popülasyon (DVT/PE):**

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

**Geriatrik popülasyon (SPAF, DVT/ PE):**

75-80 yaş arasındaki hastalar, günde iki kez 150 mg'lık birer kapsül şeklinde kullanılan günlük 300 mg doz ile tedavi edilmelidir. Tromboemboli riski düşük ve kanama riski yüksek ise, doktorun bireysel değerlendirmesine göre, günde iki kez 110 mg'lık birer kapsül şeklinde kullanılan 220 mg doz düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

80 yaş ve üzeri hastalar, bu grupta kanama riski yüksek olduğundan, günde iki kez 110 mg'lık birer kapsül şeklinde kullanılan günlük 220 mg doz ile tedavi edilmelidir.

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

**Kanama riski taşıyan hastalar (SPAF, DVT/PE):**

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

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

**Vücut ağırlığı (SPAF, DVT/PE):**

Mevcut klinik ve kinetik verilere dayanılarak, doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2). Ancak <50 kg olan hastalarda yakın klinik gözlem önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

**Cinsiyet (SPAF, DVT/PE):**

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

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

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

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

**Diğer tedavilere geçiş (SPAF, DVT/PE):**

PRADAXA tedavisinden parenteral antikoagülanlara geçiş:

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

Parenteral antikoagülan tedavisinden PRADAXA'ya geçiş:

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

PRADAXA'dan Vitamin K antagonistlerine (VKA) geçiş:

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

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

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

Vitamin K antagonistlerinden PRADAXA'ya geçiş:

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

**Kardiyoversiyon (SPAF, DVT/PE):**

Hastalar kardiyoversiyon uygulanırken PRADAXA almaya devam edebilirler.

**Dozun unutulması (SPAF; DVT/PE):**

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

Unutulan bir dozu telafi etmek için çift doz alınmamalıdır.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Etkin madde ya da bölüm 6,1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl <30 ml/dk) (Bkz. Bölüm 4.2)
- Aktif, klinik olarak anlamlı kanama
- Majör kanama için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülen lezyon veya durumlar (r: Mevcut veya yeni geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon, kanama riski yüksek malign neoplazmların varlığı, yeni geçirilmiş beyin veya spinal yaralanmaları, yakın zamanda geçirilmiş beyin, spinal veya oftalmik cerrahi, yeni geçirilmiş intrakraniyal hemoraji, bilinen veya şüphe edilen özefagus varisleri, arteriyovenöz malformasyonlar, vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal veya intraserebral vasküler anomaliler),
- Herhangi bir diğer antikoagülan ajanla eş zamanlı tedavi, örneğin antikoagülan tedavinin özel koşullar altında değiştirildiği (Bkz. Bölüm 4.2) durumlar veya santral venöz kateter veya arteriyel kateterin açık kalması için gereken dozlarda UFH kullanılan durumlar (Bkz. Bölüm 4.5) hariç olmak üzere, fraksiyone olmamış heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin, dalteparin gibi), heparin türevleri (fondaparinux gibi), oral antikoagülanlar (varfarin, rivaroksaban, apiksaban gibi)
- Yaşamı sürdürme üzerine herhangi bir etkisi olması beklenen hepatik bozukluk veya hepatik hastalık
- Sistemik ketokonazol, siklosporin, itrakonazol, takrolimus ve dronedaron ile eşzamanlı tedavi (Bkz. Bölüm 4.5)
- Antikoagülan tedavi gerektiren prostetik kalp kapakları (Bkz. Bölüm 5.1).



#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer enzimlerinde normalin üst sınır (NÜS) değerinin >2 katı yükselme görülen hastalar, ana çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu hasta altgruplarında tedavi deneyimi bulunmamaktadır ve bu nedenle bu popülasyonlarda PRADAXA kullanımını önerilmemektedir.

##### Hemorajik risk:

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

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

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

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

Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi ile ilgili bir çalışmada, dabigatran eteksilatin günde iki kez uygulanan 150 mg dozu ile majör gastrointestinal kanama oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmesi ilişkili bulunmuştur. Riskteki bu artış yaşlı hastalarda ( $\geq 75$  yaş) görülmüştür. Asetil salisilik asit (ASA), klopidogrel veya nonsteroidal antiinflamatuar ilaç kullanımı ve özefajit, gastrit veya gastroözefagiyal reflü varlığı da gastrointestinal kanama riskini artırır. Bu atriyal fibrilasyon hastalarında günde iki kez 110 mg şeklinde verilen 220 mg doz düşünülmeli ve Bölüm 4.2’de yer alan pozoloji önerileri izlenmelidir. Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı gastrointestinal kanamayı engellemesi açısından düşünülebilir.

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

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

Tablo 1’de hemorajik riski arttırabilen faktörler özetlenmiştir. Bölüm 4.3’te yer alan “Kontrendikasyonlar” kısmına da bakınız.

**Tablo 1: Hemorajik riski arttırabilen faktörler**

Farmakodinamik ve kinetik faktörler	yaş $\geq$ 75
Dabigatran plazma seviyelerini yükselten faktörler	<u>Majör:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Orta dereceli renal bozukluk (CrCL: 30-50 ml/dk)</li><li>• P-gp inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi (bazı P-gp inhibitörleri kontrendikedir. Bkz. Bölüm 4.3,ve 4.5)</li></ul> <u>Minör:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük vücut ağırlığı (&lt;50 kg)</li></ul>
Farmakodinamik etkileşimler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Asetil salisilik asit</li><li>• Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAEİ)</li><li>• Klopidoğrel</li><li>• SSRI veya SNRI grubu ilaçlar</li><li>• Hemostazı bozabilen diğer ilaçlar</li></ul>
Özel hemorajik riskler taşıyan hastalıklar/işlemler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Konjenital ya da kazanılmış koagülasyon bozuklukları</li><li>• Trombositopeni veya fonksiyonel platelet bozuklukları</li><li>• Yakın tarihteki biyopsi, majör travma</li><li>• Bakteriyel endokardit</li><li>• Özefajit, gastrit veya gastroözefagiyal reflü</li></ul>

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

PRADAXA tedavisinde genel olarak rutin antikoagülan takip gerekmez. Bununla birlikte, dabigatran ile ilişkili antikoagülasyonun ölçümü, ek risk faktörlerin varlığında dabigatrana çok yüksek maruziyetten kaçınmak için yararlı olabilir. INR testi PRADAXA kullanan hastalarda güvenilir değildir ve hatalı pozitif INR yükselmeleri bildirilmiştir. Bu nedenle INR testi yapılmamalıdır. Dilüe trombin zamanı (dTT), ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) faydalı bilgiler sağlayabilir. Ancak, bu testler standardize edilmemiştir ve sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 2’de kanama riskinde artışla ilişkili olabilecek koagülasyon testi çukurdaki eşik değerleri gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

**Tablo 2 : Kanama riskinde artış ile ilişkili olabilecek koagülasyon testi çukurdaki eşik değerleri**

Test (çukur değeri)	Endikasyon	
	pVTEp ortopedik cerrahi	SPAF ve DVT/PE
dTT [ng/ml]	>67	>200
ECT [Normalin üst sınır değerinin x-katı]	Veri yoktur	>3
aPTT [Normalin üst sınır değerinin x-katı]	>1.3	>2
INR	Yapılmamalıdır	Yapılmamalıdır

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

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

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

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

Akut iskemik inme tedavisinde fibrinolitik ajanların kullanımı:

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

P-gp indükleyicileriyle etkileşim:

PRADAXA ile rifampisin, sarı kantaron (St. John's wort (Hypericum perforatum)), karbamazepin veya fenitoin gibi P-gp indükleyicilerin birlikte kullanılmasının dabigatranın plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir. Birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Cerrahi ve girişimler:

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

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

Acil cerrahi ve acil işlemler

Dabigatran eteksilat geçici olarak kesilmelidir. Antikoagülasyon etkinin hızla geri döndürülmesi gerekli olduğunda, PRADAXA'ya karşı geri döndürücü spesifik bir ajan (PRAXBIND, idarucizumab) bulunmaktadır.

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

#### Subakut cerrahi/girişimler

Dabigatran eteksilat uygulaması geçici olarak durdurulmalıdır. Eğer mümkünse, cerrahi/girişim, son dozdan sonra en az 12 saat geçinceye kadar ertelenmelidir. Eğer cerrahi ertelenemiyorsa, kanama riski artabilir. Kanama riski, girişimin aciliyetine karşı değerlendirilmelidir (“Kardiyoversiyon” için Bkz. Bölüm 4.2).

#### 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'nın cerrahiden 2-4 gün önce kesilmesi gerekebilir. Renal yetmezliği olan hastalarda dabigatranın klerensi daha uzun olabilir. Bu durum, herhangi bir işlemde önce gözönüne alınmalıdır.

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

**Tablo 3: İnvaziv veya cerrahi işlemlerden önce tedaviyi kesme kurallarının özeti**

Renal fonksiyon (CrCL ml/dk)	Tahmin edilen yarılanma ömrü (saat)	Elektif cerrahi öncesi dabigatranı durdurunuz	
		Yüksek kanama riski veya majör cerrahi	Standart risk
≥80	~ 13	2 gün önce	24 saat önce
≥50 - <80	~15	2-3 gün önce	1-2 gün önce
≥30 - <50	~18	4 gün önce	2-3 gün önce (>48 saat)

#### Spinal anestezi / Epidural anestezi / Lomber ponksiyon:

Spinal anestezi gibi prosedürler, tam bir hemostatik fonksiyonu gerektirebilir.

Spinal ya da epidural hematoma riski, travmatik ya da tekrarlı ponksiyon uygulanan olgularda ve uzun süreli epidural kateter kullanımı halinde artış gösterebilir. Bir kateterin çıkarılmasının ardından, ilk PRADAXA dozu uygulanmadan önce en az 2 saatlik bir zamanın geçmesi gereklidir. Bu hastalar, spinal ya da epidural hematoma'nın nörolojik belirti ve semptomlarına yönelik sıkı bir gözlem altında tutulmalıdır.

#### Postoperatif dönem:

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

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

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

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

#### Kalça kırığı cerrahisi:

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

#### Miyokard İnfarktüsü (SPAF)

RE-LY Faz III çalışmasında (Bkz. Bölüm 5.1) genel miyokard infarktüsü (MI) oranı, günde iki kez dabigatran eteksilat 110 mg, günde iki kez dabigatran eteksilat 150 mg ve varfarin kullanan hastalarda sırasıyla, yılda %0.82, %0.81 ve %0.64 bulunmuştur. Varfarin ile karşılaştırıldığında dabigatran ile rölatif risk %29 ve %27 oranında artmıştır. Tedaviden bağımsız olarak, en yüksek mutlak MI riski, benzer rölatif riskle, şu alt gruplarda görülmüştür: Geçirilmiş MI, diyabetli veya koroner arter hastalığı olan  $\geq 65$  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.

#### Miyokard İnfarktüsü (DVT/PE)

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

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

#### Aktif Kanser Hastaları (DVT/PE)

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

#### Yardımcı maddeler:

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

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### Antikoagülanlar ve antiplatelet agregasyon ajanları:

PRADAXA ile eş zamanlı kullanılmaları halinde kanama riskini arttıracak 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 platelet agregasyon ajanları (Ör: GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran) ve sülfonpirazon (Bkz. Bölüm 4.4).

Faz III RE-LY çalışmasında yer alan atriyal fibrilasyonlu hastalardan elde edilen sınırlı verilerde, diğer oral veya parenteral antikoagülanların eş zamanlı kullanılmasının hem dabigatran eteksilat ile hem de varfarin ile görülen majör kanama oranlarını yaklaşık 2,5 kat arttırdığı gözlenmiştir. Bu durum asıl olarak bir antikoagülan tedaviden diğer bir antikoagülan tedaviye geçildiği durumlarla ilişkilidir (Bkz. Bölüm 4.3).

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

Klopidogrel ve ASA: Faz III RE-LY çalışmasından (Bkz. Bölüm 5.1) elde edilen verilerde, antiplateletler, ASA veya klopidogrel'in eş zamanlı kullanılmasının hem dabigatran eteksilat ile hem de varfarin ile görülen majör kanama oranlarını yaklaşık 2 kat arttırdığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Klopidogrel: Bir Faz I çalışmasında genç, sağlıklı, erkek gönüllülerde dabigatran eteksilat ile klopidogrel'in birlikte uygulanması sonucunda kapiller kanama zamanlarında, tek başına klopidogrel uygulanmasına kıyasla daha fazla bir uzama saptanmamıştır. Ayrıca, dabigatran için  $EAA_{\tau,ss}$  ve  $C_{maks,ss}$  değerleri ve dabigatran etkisi için koagülasyon ölçümleri veya klopidogrel etkisi için ölçülen platelet agregasyonu inhibisyonu, kombine tedavi ilgili monoterapilerle karşılaştırıldığında, asıl olarak değişmeden kalmıştır. 300 veya 600 mg klopidogrel yükleme dozu ile dabigatran  $EAA_{\tau,ss}$  ve  $C_{maks,ss}$  değerleri yaklaşık %30-40 oranında artmıştır (Bkz. Bölüm 4.4) (Aşağıda yer alan ASA ile ilgili bölüme de bakınız).

Asetilsalisilik asit (ASA): Dabigatran eteksilat ile birlikte ASA uygulamasının kanama riski üzerindeki etkileri, atriyal fibrilasyonlu hastalarda bir Faz II çalışmasında randomize eş zamanlı ASA uygulanması ile çalışılmıştır. Lojistik regresyon analizlerine dayanarak, günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat ile birlikte 81 mg ve 325 mg ASA uygulamasının herhangi bir kanama riskini, sırası ile %12'den %18 ve %24'e çıkarabileceği gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ): Dabigatran eteksilat ile birlikte kısa süreli perioperatif analjezi için verilen NSAİİ'lerin, kanama riskinde artış ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. RE-LY çalışmasındaki kronik kullanımda NSAİİ'ler kanama riskini, hem dabigatran eteksilat hem de varfarin ile yaklaşık %50 arttırmıştır. Bu nedenle, kanama riskine bağlı olarak, özellikle eliminasyon yarılanma ömürleri 12 saatin üzerinde olan NSAİİ'lar kullanıldığında, kanama bulguları açısından hastanın yakından izlenmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH): Enoksaparin gibi DMAH'ların 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 sonra sistemik dabigatran maruziyeti, tek başına dabigatran eteksilat (tek doz 220 mg) uygulamasından sonra bulunandan biraz daha düşüktü. Enoksaparin ön tedavisi ile birlikte dabigatran eteksilat uygulamasından sonra, tek başına dabigatran eteksilat uygulamasından sonrasına kıyasla daha yüksek bir anti-FXa/FIIa aktivitesi gözlenmiştir. Bu durumun enoksaparin tedavisinin aktarıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmekte ve klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmektedir. Dabigatran ile ilişkili diğer antikoagülasyon testlerinde enoksaparin ön tedavisi ile anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

#### Dabigatran eteksilat ve dabigatranın metabolik profiline bağlı etkileşimler:

Dabigatran eteksilat ve dabigatran sitokrom P 450 sistemi ile metabolize edilmez ve insan sitokrom P 450 enzimleri üzerinde *in vitro* olarak etki oluşturmaz. Bu nedenle, bu sistemle ilişkili tıbbi ürün etkileşimleri dabigatran ile beklenmez.

#### Taşıyıcı etkileşimleri:

##### P-glikoprotein inhibitörleri:

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

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

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

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

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

**Amiodaron:** PRADAXA oral tek doz 600 mg amiodaron ile birlikte uygulandığında, amiodaron ve aktif metaboliti DEA'nın absorpsiyon hızı ve miktarı esas olarak değişiklik göstermemiştir. Dabigatran  $EAA$  ve  $C_{maks}$  değerleri sırasıyla yaklaşık %60 ve %50 oranında artmıştır. Etkileşimin mekanizması henüz tam olarak açıklanmamıştır. Amiodaronun yarılanma ömrünün uzun oluşu göz önüne alındığında, ilaç etkileşim potansiyeli, amiodaronun kesilmesinden sonra haftalarca devam edebilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Kalça ya da diz replasman cerrahisinden sonra VTE'den korunmak için tedavi edilen hastalarda, eğer dabigatran eteksilat ile birlikte amiodaron veriliyorsa, doz günde bir kez 2 kapsül PRADAXA 75 mg şeklinde uygulanan 150 mg'a azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Dabigatran eteksilat amiodaron ile kombine edildiğinde, özellikle kanama oluşması durumunda ve hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, yakın klinik gözetim önerilmektedir.

**Kinidin:** Kinidin, total 1000 mg dozuna kadar, iki saatte bir 200 mg'lık dozlar şeklinde verilmiştir. Dabigatran eteksilat ardışık 3 gün süreyle, günde iki kez verilmiş ve 3. gün kinidin ile birlikte ya da kinidin olmaksızın uygulanmıştır. Dabigatran  $EAA_{\tau,ss}$  ve  $C_{maks,ss}$  değerleri, birlikte kinidin kullanımı ile, sırasıyla ortalama %53 ve %56 artmıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Kalça ya da diz replasman cerrahisinden sonra VTE'den korunmak için tedavi edilen hastalarda, eğer dabigatran eteksilat ile birlikte kinidin veriliyorsa, doz günde bir kez 2 kapsül PRADAXA 75 mg şeklinde uygulanan 150 mg'a azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Dabigatran eteksilat kinidin ile kombine edildiğinde, özellikle kanama oluşması durumunda ve hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, yakın klinik gözetim önerilmektedir.

Verapamil: PRADAXA (150 mg) oral verapamil ile birlikte uygulandığında, dabigatranın  $C_{maks}$  ve EAA değerleri artış göstermiştir; ancak bu artışın boyutları, verapamilin uygulama zamanına ve formülasyonuna bağlı olarak değişmektedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Dabigatran maruziyetindeki en büyük artış, dabigatran eteksilat alımından 1 saat önce uygulanan verapamilin bir çabuk salım formülasyonunun ilk dozundan sonra gözlenmiştir ( $C_{maks}$  artışı yaklaşık %180 ve EAA artışı yaklaşık %150). Etki, uzun salımlı formülasyon kullanılması ile ( $C_{maks}$  artışı yaklaşık %90 ve EAA artışı yaklaşık %70) veya verapamilin tekrarlı doz uygulanması ile ( $C_{maks}$  artışı yaklaşık %60 ve EAA artışı yaklaşık %50) progresif olarak azalmıştır.

Bu nedenle, dabigatran verapamil ile birlikte uygulandığında, yakın klinik gözetim (kanama ya da anemi bulgularının aranması için) gerekir. Kalça ya da diz replasman cerrahisinden sonra eş zamanlı dabigatran eteksilat ve verapamil alan, böbrek fonksiyonları normal hastalarda PRADAXA dozu, günde bir kez 75 mg'lık 2 kapsül şeklinde alınan 150 mg'a azaltılmalıdır. Orta derecede böbrek yetmezliği olan ve eşzamanlı dabigatran eteksilat ve verapamil ile tedavi edilen hastalarda PRADAXA dozunun günde 75 mg'a düşürülmesi düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu inme ve sistemik embolinin önlenmesi için tedavi edilen hastalarda eşzamanlı dabigatran eteksilat ve verapamil kullanılması halinde PRADAXA dozu, günde iki kez 110 mg'lık birer kapsül şeklinde alınan 220 mg'a düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Dabigatran eteksilat ile verapamilin birlikte kullanıldığı durumlarda, özellikle kanama olması halinde ve hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda yakın klinik gözetim önerilmektedir.

Verapamil dabigatran eteksilat uygulamasından 2 saat sonra verildiğinde anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir ( $C_{maks}$  artışı yaklaşık %10 ve EAA artışı yaklaşık %20). Bu durum, dabigatran eteksilat absorpsiyonunun 2 saat içinde tamamlanmasıyla açıklanır (Bkz. Bölüm 4.4).

Klaritromisin: Klaritromisin (günde iki kez 500 mg), sağlıklı gönüllülerde dabigatran eteksilat ile birlikte uygulandığında, herhangi bir klinik güvenilirlik kaygısı bulunmaksızın, EAA artışı yaklaşık %19 ve  $C_{maks}$  artışı yaklaşık %15'tir. Ancak, dabigatran almakta olan hastalarda, klaritromisinle kombine edildiğinde, klinik olarak anlamlı bir etkileşim göz ardı edilemez. Bu nedenle, dabigatran eteksilat klaritromisin ile kombine edildiğinde, özellikle kanama oluşması durumunda ve hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, yakın klinik gözetim önerilmektedir.

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

Eş zamanlı olarak 180 mg tikagrelor yükleme dozu ve 110 mg dabigatran eteksilat (kararlı durumda) uygulandığında, dabigatranın  $EAA_{\tau,ss}$  ve  $C_{maks,ss}$  değerleri tek başına verilen dabigatrana kıyasla sırası ile 1,49 ve 1,65 kat (+%49 ve %65) artmıştır. Tikagrelorun 180 mg'lık yükleme dozu 110 mg dabigatran eteksilattan (kararlı durumda) 2 saat sonra uygulandığında dabigatranın  $EAA_{\tau,ss}$  ve  $C_{maks,ss}$  değerlerindeki artış, tek başına verilen dabigatran eteksilata



kıyasla sırası ile 1,27 ve 1,23 kat (+%27 ve %23) azalmıştır. Yükleme dozu ile tikagrelor başlanması uygulamasında bu şekilde kademeli tatbik önerilir.

Eş zamanlı olarak 90 mg tikagrelor BID (idame dozu) ile 110 mg dabigatran eteksilat uygulanmasında, sadece dabigatran eteksilat verilmesine kıyasla, ayarlanmış EAA<sub>τ,ss</sub> ve Cmaks,ss değerleri sırası ile 1,26 ve 1,29 kat artmıştır.

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

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

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

**P-glikoprotein indükleyicileri:**

Rifampisin, sarı kantaron (St. John's wort (Hypericum perforatum)), karbamazepin veya fenitoin gibi P-gp indükleyicilerinin birlikte kullanılmasının dabigatran konsantrasyonlarını azaltması beklenir ve böyle bir uygulamadan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Rifampisin: 7 gün süreyle günde bir kez 600 mg prob indükleyici rifampisin ile ön-dozlama yapılması, total dabigatran pikini ve total maruziyeti, sırası ile %65.5 ve %67 oranında azaltmıştır. 7. günde, rifampisin tedavisinin kesilmesinden sonra, rifampisinin indükleyici etkisi azalır ve dabigatran maruziyeti referans değere yaklaşır. İkinci bir 7 günden sonra, biyoyararlanımda başka artış gözlenmemiştir.

**P-glikoproteini etkileyen diğer ilaçlar:**

Ritonavir dahil proteaz inhibitörleri ve ritonavirin diğer proteaz inhibitörleriyle olan kombinasyonları P-gp'yi inhibitör veya indükleyici olarak etkiler. Bu ilaçlar çalışılmamıştır ve PRADAXA ile birlikte kullanılmaları önerilmez.

**P-glikoprotein substratı:**

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

Selektif seretonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya selektif seretonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile eş zamanlı tedavi:

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

**Gastrik pH:**

Pantoprazol: PRADAXA pantoprazol ile birlikte uygulandığında, dabigatran plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan değerinde yaklaşık %30 azalma gözlenmiştir.

Pantoprazol ve diğer proton pompası inhibitörleri (PPI) klinik çalışmalarda dabigatran eteksilat ile birlikte uygulanmış ve PPI'lar PRADAXA'nın etkililiğini azaltmamıştır.

Ranitidin: PRADAXA ile birlikte ranitidin uygulaması, dabigatran absorpsiyonu miktarı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki oluşturmamıştır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel bir veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Özel bir veri bulunmamaktadır.

**4.6 Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

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

**Gebelik dönemi:**

Dabigatran eteksilatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri vardır.

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

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

**Laktasyon dönemi:**

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

**Üreme yeteneği / Fertilité:**

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 fertilité üzerinde etkiler ortaya çıkmıştır. Dişi fertilité üzerinde başka bir etki gözlenmemiştir. Erkek fertilité üzerinde bir etki yoktur. Annelere toksik olan dozlarda (hastalarla karşılaştırıldığında 5-10 kat yüksek plazma maruziyet düzeyi) fetal vücut ağırlığında ve embriyofetal yaşama oranında azalmayla birlikte fetal varyasyonlarda artış sıçanlarda ve tavşanlarda gözlenmiştir. Pre- ve 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

Toplam 10.795 hasta, 6 aktif kontrollü VTE önleme çalışmasında, tıbbi ürünün en az bir dozu ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 6684'ü 150 mg veya 220 mg PRADAXA günlük dozları ile tedavi edilmiştir.

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinin incelendiği pivotal çalışmada, toplam 12.042 hastaya dabigatran eteksilat uygulanmıştır. Bunlardan 6,059'u günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat ile tedavi edilirken, 5.983'üne günde iki kez 110 mg'lık dozlar verilmiştir.

İki aktif kontrollü DVT/PE tedavisi çalışmasında (RE-COVER ve RE-COVER II), toplam 2.553 hasta dabigatran eteksilatın güvenlilik analizlerine dahil edilmiştir. Tüm hastalar günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat dozu almıştır. Gerek dabigatran eteksilat gerekse varfarin tedavisinde görülen advers etkiler, parenteral tedavinin kesilmesinden sonra dabigatran eteksilat veya varfarinin ilk alınmasından itibaren sayılmıştır (sadece oral tedavi dönemi). Böylece, dabigatran tedavisi sırasında görülen tüm advers etkiler dahil edilmiştir. Varfarin tedavisi sırasında ortaya çıkan tüm advers etkiler de, varfarin tedavisi ile parenteral tedavi arasındaki çakışan dönem hariç, dahil edilmiştir.

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

Toplam olarak, elektif kalça ya da diz cerrahisi için tedavi edilen (42 güne kadar kısa dönemli tedavi) hastaların yaklaşık %9'u, inme ve sistemik embolizmin önlenmesi için tedavi edilen (3 yıla kadar uzun dönemli tedavi) atriyal fibrilasyonlu hastaların %22'si, DVT/PE tedavisinde hastaların %14'ü ve DVT/PE gelişmesini önleme tedavisinde hastaların %15'i advers reaksiyonlar yaşamıştır.

En sık bildirilen advers reaksiyon kanamadır. Kanama, elektif kalça ya da diz replasman cerrahisi için kısa süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %14'ünde ve 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) dağıldığı için, majör ve herhangi bir kanama için özet tanımlar, endikasyona göre sınıflandırılmış ve aşağıda Tablo 5 ve 6'da sunulmuştur.

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

### Advers reaksiyonların tablololu listesi:

Tablo 4'te elektif kalça veya diz replasman cerrahisi sonrası VTE'lerin primer önlenmesi çalışmalarında; atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik inme ve sistemik embolizmin

(SEE'nin) önlenmesi çalışmasında ile DVT/PE tedavisi ve DVT/PE önlenmesi çalışmalarında tanımlanan advers reaksiyonlar verilmiştir. Sistem organ sınıflarındaki başlıklara ve aşağıdaki kural kullanılarak sıklık derecelerine göre sıralanmışlardır.

Belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık oranları şu şekildedir:

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

**Tablo 4: Advers reaksiyonlar**

Sistem Organ Sınıfı / Tercih edilen terim	Kalça veya diz replasman cerrahisi sonrası VTE'lerin primer önlenmesi	Atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik inme ve SEE'nin önlenmesi	DVT/PE tedavisi ve DVT/PE önlenmesi
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>			
Anemi	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
Hemoglobinde düşme	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Trombositopeni	Seyrek	Yaygın olmayan	Seyrek
Hematokritte düşme	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>			
İlaç aşırı duyarlılığı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Döküntü	Seyrek	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Prurit	Seyrek	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Anaflaktik reaksiyon	Seyrek	Seyrek	Seyrek
Anjiyoödem	Seyrek	Seyrek	Seyrek
Ürtiker	Seyrek	Seyrek	Seyrek
Bronkospazm	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>			
İntrakraniyal hemoraji	Seyrek	Yaygın olmayan	Seyrek
<b>Vasküler hastalıklar</b>			
Hematom	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Hemoraji	Seyrek	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Yara yerinde hemoraji	Yaygın olmayan	-	-
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>			
Epistaksis	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
Hemoptizi	Seyrek	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>			
Gastrointestinal hemoraji	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
Abdominal ağrı	Seyrek	Yaygın	Yaygın olmayan
Diyare	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
Dispepsi	Seyrek	Yaygın	Yaygın
Bulantı	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
Rektal hemoraji	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın
Hemoroidal hemoraji	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Özefagiyal ülser dahil gastrointestinal ülser	Seyrek	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Gastroözofajit	Seyrek	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Gastroözofagiyal reflü hastalığı	Seyrek	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan

Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Disfaji	Seyrek	Yaygın olmayan	Seyrek
<b>Hepato-biliyer hastalıklar</b>			
Karaciğer fonksiyonlarında anormallik/karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Karaciğer enzimlerinde yükselme	Yaygın olmayan	Seyrek	Yaygın olmayan
Hiperbilirubinemi	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
<b>Deri ve derialtı dokusu hastalıkları</b>			
Deride hemoraji	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
<b>Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları</b>			
Hemartroz	Yaygın olmayan	Seyrek	Yaygın olmayan
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>			
Hematüri dahil ürogenital hemoraji	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>			
Enjeksiyon bölgesinde hemoraji	Seyrek	Seyrek	Seyrek
Kateter yerinde hemoraji	Seyrek	Seyrek	Seyrek
Kanlı akıntı	Seyrek	-	-
<b>Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar</b>			
Travmatik hemoraji	Yaygın olmayan	Seyrek	Yaygın olmayan
İnsizyon bölgesinde hemoraji	Seyrek	Seyrek	Seyrek
Prosedür sonrası hematom	Yaygın olmayan	-	-
Prosedür sonrası hemoraji	Yaygın olmayan	-	-
Postoperatif anemi	Seyrek	-	-
Prosedür sonrası akıntı	Yaygın olmayan	-	-
Yara yerinde sekresyon	Yaygın olmayan	-	-
<b>Cerrahi ve tıbbi prosedürler</b>			
Yara yerinden drenaj	Seyrek	-	-
Prosedür sonrası drenaj	Seyrek	-	-

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

Kanama:

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

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

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

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

- Fatal kanama
- Klinik olarak belirgin, beklenenden daha fazla kanama ve buna bağlı olarak hemoglobinin düzeyinde beklenenin üzerinde  $\geq 20$  g/l (1.24 mmol/l'ye karşılık gelir) düşme
- Klinik olarak belirgin ve beklenenden daha fazla kanama ve beklenenden fazla  $\geq 2$  ünite tam kan veya hücre transfüzyonuna neden olan kanama
- Semptomatik retroperitoneal, intrakraniyel, intraoküler veya intraspinal kanama
- Tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeyde kanama
- Yeniden operasyona yol açacak düzeyde kanama

Retroperitoneal kanama (ultrason veya bilgisayarlı tomografi (CT) tarama) ve intrakraniyel ve intraspinal kanama (bilgisayarlı tomografi tarama veya manyetik rezonans görüntüleme) için objektif testlerin uygulanması gerekmiştir.

### **Risk faktörlerden biri veya daha fazlası olan nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu yetişkin hastalarda inme ve SEE'nin önlenmesi:**

#### **Kanama**

Tablo 6, 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 6: Atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik inme ve sistemik embolizmi önleme tedavisini araştıran çalışmada ortaya çıkan kanama olayları**

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

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

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

Kritik bir alan veya organda semptomatik kanama: intraoküler, intrakraniyal, intraspinal, kompartman sendromu ile birlikte intramüsküler, retroperitoneal kanama, intraartiküler kanama veya perikardiyal kanama.

Majör kanamalar aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasını karşılıyorsa hayati tehlike yaratan kanama olarak kabul edilir:

Fatal kanama, semptomatik intrakraniyal kanama, hemoglobinde en az 50 g/l azalmaya yol açan kanama, en az 4 ünite tam kan veya hücre transfüzyonuna neden olma, intravenöz inotropik ajanların kullanılmasını gerektirecek kadar hipotansiyona yol açan kanama, cerrahi girişime ihtiyaç duyacak kanama.

Günde iki kez 110 mg veya 150 mg dabigatran eteksilata randomize edilen hastalarda, varfarin ile karşılaştırıldığında, hayati tehlike yaratan kanama ve intrakraniyel kanama riski anlamlı oranda daha düşüktür [ $p<0.05$ ]. Dabigatran eteksilatın toplam kanama oranı da her iki doz yitiliğinde anlamlı olarak daha düşüktür. Günde iki kez dabigatran eteksilat 110 mg'a randomize edilen hastalarda, varfarin ile karşılaştırıldığında, majör kanamalar açısından anlamlı olarak daha düşük risk bulunmuştur (tehlike oranı 0.81 [ $p=0.0027$ ]). Günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilata randomize edilen hasta grubunda, varfarin ile karşılaştırıldığında, majör GI kanama riski anlamlı olarak daha yüksektir (tehlike oranı 1.48 [ $p=0.0005$ ]). Bu etki başlıca 75 yaş ve üzerindeki hastalarda görülmüştür.

Dabigatranın inme ve sistemik emboliyi önleme ve intraserebral hemoraji riskinin azaltılmasına yönelik klinik yararı, varfarine kıyasla, her bir alt grupta korunmuştur (örn: renal bozukluk, yaş, antiplatelet ajan veya P-gp inhibitörleri gibi birlikte kullanılan tedaviler). Belirli hasta altgrupları bir antikoagülan ile tedavi edildiğinde artmış kanama riskine sahipken, dabigatran için artmış kanama riski GI kanamaya bağlıdır, tipik olarak ta dabigatran eteksilat tedavisinin başlamasını izleyen ilk 3-6 ayda görülür.

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

Tablo 7, 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, majör kanamanın primer güvenlik sonlanım noktası, majör veya klinik olarak ilişkili kanama ya da herhangi bir kanama, nominal alfa değeri %5'de, varfarinden anlamlı şekilde daha düşüktü.

**Tablo 7 Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) tedavisini araştıran RE-COVER ve RE-COVER II çalışmalarında görülen kanama olayları**

	Dabigatran eteksilat günde 2 kez 150 mg	Varfarin	Varfarine göre tehlike oranı (%95 güven aralığı)
Güvenlilik analizine dahil edilen hastalar	2,456	2,462	
Major kanama olayları	24 (%1.0 )	40 (%1.6 )	0.60 (0.36, 0.99)
Intrakraniyal kanama	2 (%0.1 )	4 (%0.2 )	0.50 (0.09, 2.74)
Majör GI kanama	10 (%0.4 )	12 (%0.5 )	0.83 (0.36, 1.93)
Hayati tehlike arzeden kanama	4 (%0.2 )	6 (%0.2 )	0.66 (0.19, 2.36)
Major kanama olayları / klinik olarak önemli kanamalar	109 (%4.4 )	189 (%7.7 )	0.56 (0.45, 0.71)
Herhangi bir kanama	354 (%14.4 )	503 (%20.4 )	0.67 (0.59, 0.77)
Herhangi bir GI kanama	70 (%2.9)	55 (%2.2 )	1.27 (0.90, 1.82)

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

Majör kanama olaylarının (MKO) tanımlanması, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneğinin nerileri doğrultusunda yapılmıştır. Aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılayan bir kanama, bir MKO olarak sınıflandırılmıştır:

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

Tablo 8, Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) nlenmesini araştıran pivotal alışma; RE-MEDY'de ortaya çıkan kanama olaylarını göstermektedir. Bazı kanama olayları ((majör kanama olayları/klinik olarak önemli kanamalar); herhangi bir kanama) dabigatran eteksilat alan hastalarda, nominal alfa değeri %5'de, varfarin alanlara kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktü.



**Tablo 8 Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) önlenmesi tedavisini araştıran RE-MEDY çalışmasında görülen kanama olayları**

	Dabigatran eteksilat günde 2 kez 150 mg	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, 2.20)

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

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

Tablo 9, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) önlenmesini araştıran pivotal çalışma ; RE-SONATE'de ortaya çıkan kanama olaylarını göstermektedir. Major kanama olayları/klinik olarak önemli kanamaların kombinasyon oranı ve herhangi bir kanamanın oranı, plasebo alan hastalarda, dabigatran eteksilat alanlara kıyasla, nominal alfa değeri %5'de, anlamlı şekilde daha düşüktü.

**Tablo 9 Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) önlenmesi tedavisini araştıran RE-SONATE çalışmasında görülen kanama olayları**

	Dabigatran eteksilat günde 2 kez 150 mg	Plasebo	Plaseboya göre tehlike oranı (%95 Güven Aralığı)
Tedavi edilen hastalar	684	659	
Major kanama olayları	(%0.3 )	0	Hesaplanamaz*
Intrakraniyal kanama	0	0	Hesaplanamaz*
Majör GI kanama	2 (%0.3)	0	Hesaplanamaz*
Hayati tehlike arzeden kanama	0	0	Hesaplanamaz*
Major kanama olayları /klinik olarak önemli kanamalar	36 (%5.3 )	13 (%2.0 )	2.69 (1.43, 5.07)
Herhangi bir kanama	72 (%10.5 )	40 (%6.1 )	1.77 (1.20, 2.61)
Herhangi bir GI kanama	5 (%0.7)	2 (%0.3)	2.38 (0.46, 12.27)

\*HR, tedavi gruplarından birinde herhangi bir olay olmadığından tahmin edilebilir değildir.

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

Miyokard infarktüsü

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

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

**Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmin (PE) tedavisi ve erişkinlerde rekürrent DVT ve PE'nin önlenmesi (DVT/PE):**

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

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

**Pediyatrik Popülasyon (DVT/PE)**

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

**Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

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

**4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Önerilenden fazla dabigatran eteksilat dozlarının kullanılması, hastaların daha yüksek kanama riskine maruz kalması sonucunu getirir.

Doz aşımı şüphesi varsa, bir kanama riski olup olmadığının saptanması için koagülasyon testleri yardımcı olabilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1). Kalibre edilmiş kantitatif bir test (dTT) veya tekrarlanan dTT ölçümleri, belirli dabigatran düzeylerine ulaşma zamanının öngörülebilmesine yardımcı olur (Bkz. Bölüm 5.1). Böylece, gerektiğinde, diyaliz gibi ek tedavi önlemleri başlatılabilir.

Aşırı antikoagülasyon PRADAXA tedavisinin kesilmesini gerektirebilir. Hemorajik komplikasyonlar durumunda, tedaviye son verilmeli ve kanamanın kaynağı araştırılmalıdır. Dabigatran esas olarak böbrek yoluyla atıldığı için, yeterli bir diürez sağlanmalıdır. Doktorun

vereceği karara bağlı olarak, cerrahi hemostaz ve kan hacmi replasmanı gibi uygun destekleyici tedaviler hastanın klinik durumuna göre başlatılabilir.

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

Koagülasyon faktör konsantreleri (aktive veya inaktive) veya rekombinant Faktör VIIa düşünülebilir. Bu ajanların dabigatranın antikoagülan etkisini geri çevirme konusundaki rollerini destekleyen bazı deneysel kanıtlar mevcuttur. Ancak, klinikteki yararları ve olası rebound tromboembolizm riski ile ilgili veriler çok sınırlıdır. Belirtilen bu koagülasyon faktörü konsantrelerinin uygulanmasından sonra koagülasyon testleri güvenilir olmaktan çıkabilir. Bu testleri dikkatli yorumlamak gereklidir. Trombositopeni durumlarında veya uzun etkili antiplatelet ilaçların kullanılması halinde, platelet konsantrelerinin uygulanması düşünülmelidir. Doktorun kararına göre tüm semptomatik tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır.

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

Proteine bağlanma düşük olduğu için dabigatran diyaliz edilebilir, ancak bu yaklaşımın kullanımı konusunda klinik çalışmalarda sınırlı deneyim bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 5.2).

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

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

Etki mekanizması:

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

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

Farmakodinamik etkiler

Çeşitli hayvan tromboz modellerinde *in-vivo* ve *ex-vivo* olarak, intravenöz uygulamadan sonra dabigatranın ve oral uygulamadan sonra dabigatran eteksilatın antitrombotik etkililik ve antikoagülan aktivite gösterdikleri ortaya konulmuştur.

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

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

ECT, direkt trombin inhibitörlerinin aktivitelerinin direkt ölçümünü sağlar.

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

Genelde, antikoagülan etki ile ilgili bu ölçümlerin dabigatran düzeylerini yansıttığı ve kanama riskinin değerlendirilmesi için yol gösterici olabileceği düşünülebilir. Yani, dabigatran çukur düzeylerinin veya çukurda ölçülen aPTT gibi bir koagülasyon testinin 90. persentilin üzerinde olması (aPTT eşik değerleri için Bkz. Bölüm 4.4., Tablo 2) kanama riskinde artış olarak kabul edilir.

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

220 mg dabigatran eteksilat uygulamasından iki saat sonra ölçülen dabigatran kararlı durum (3. günden sonra) geometrik ortalama pik plazma konsantrasyonu; 35.2-162 ng/ml aralığında (25.-75. yüzde aralığında) ve 70.8 ng/ml bulunmuştur. Dabigatranın geometrik ortalama çukur konsantrasyonu, doz intervalinin sonunda (yani 220 mg dabigatran dozundan 24 saat sonra) ölçülmüş ve 13.0-35.7 ng/ml (25.-75. yüzde aralığında) arasında olmak üzere ortalama 22.0 ng/ml bulunmuştur.

Orta derecede renal 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, ortalama 47.5 ng/ml (25.-75. yüzde aralığı) bulunmuştur.

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 (önceki dozdan 20-28 saat sonra) ölçülen 90. persentili 67 ng/ml'dir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)
- aPTT'nin çukurda (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.

#### **Bir ya da daha fazla risk faktörüne sahip, non-valvüler atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi (SPAF):**

Günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat uygulamasından iki saat sonra ölçülen dabigatran kararlı durum pik plazma konsantrasyonunun geometrik ortalaması, 117-275 ng/ml aralığında

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

Atriyal nonvalvüler fibrilasyonu olan 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'ncı yüzdeliği yaklaşık 200 ng/ml'dir.
- Çukurda ölçülen (önceki dozdan 10-16 saat sonra) ECT, gözlenen 90'ncü yüzdelikte 103 saniye süreli ECT uzamasını referans alan normalin üst sınırını yaklaşık 3 kat arttırmıştır.
- Çukurda ölçülen (önceki dozdan 10-16 saat sonra) ve normalin üst sınırının 2 katından fazla olan bir aPTT oranı (aPTT uzaması yaklaşık 80 saniyedir), gözlemlerin 90'nıncü yüzdeliğini yansıtır.

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

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

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

- Çukurda (Önceki dozdan 10-16 saat sonra) ölçülen dabigatran plazma konsantrasyonlarının 90. persentili 146 ng/ml'dir.
- Çukurda ölçülen (Önceki dozdan 10-16 saat sonra) ECT, başlangıç değerine göre 2,3 kat yükselmiştir ve 74 saniyelik ECT uzamasının gözlenen 90'ncü yüzdeliğini temsil eder.
- Çukurda ölçülen aPTT değerinin (Önceki dozdan 10-16 saat sonra) 90'ncü yüzdeliği 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 güvenlilik:

Etnik Köken:

Beyaz ırk, Afrika kökenli-Amerikalı, Hispanik, Japon veya Çinli hastalar arasında klinik önemi olan herhangi 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, daha sonra da hemostazın sağlanmış olması kaydıyla, günde bir kez 150 mg ya da 220 mg'lık dozlar veya cerrahi girişimden bir gün önce ve daha sonra her gün olmak üzere 40 mg enoksaparin uygulandı.

Tedavi süresi RE-MODEL araştırmasında (diz replasmanı) 6–10 gün, RE-NOVATE araştırmasında (kalça replasmanı) 28 – 35 gün olmuştur. Toplam olarak, sırasıyla 2076 (diz) ve 3494 (kalça) hasta tedavi edilmiştir.

Toplam VTE'lerin (PE, proksimal ve distal DVT, rutin venografi ile tespit edilmiş semptomatik veya asemptomatik olaylar dahil) bütünü ve tüm nedenlerle ortaya çıkan mortalite, her iki çalışmanın da primer sonlanım noktasını oluşturmuştur. Majör VTE'lerin (PE, proksimal DVT, rutin venografi ile tespit edilmiş semptomatik veya asemptomatik olaylar dahil) bütünü ve VTE ile ilişkili mortalite sekonder sonlanım noktasını oluşturur ve klinik durumu göstermek açısından daha uygun olduğu kabul edilir.

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

Klinik çalışmalar ortalama >65 yaşındaki 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 şikayetçiydi ve %20'sinde venöz yetmezlik öyküsü mevcuttu. Bu hastalıkların hiç biri 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	Dabigatran eteksilat günde bir kez 220 mg	Dabigatran eteksilat günde bir kez 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kalça)			
N	909	888	917
İnsidans (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Enoksaparine göre risk oranı	0.78	1.09	
%95 GA	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (diz)			
N	506	527	511
İnsidans (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Enoksaparine kıyasla risk oranı	0.73	1.08	
%95 GA	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

GA: güven aralığı

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

Çalışma	Dabigatran eteksilat günde bir kez 220 mg	Dabigatran eteksilat günde bir kez 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kalça)			
N	880	874	897
İnsidans (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Enoksaparine kıyasla risk oranı	0.9	1.28	
%95 GA	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (diz)			
N	503	526	512
İnsidans (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Enoksaparine kıyasla risk oranı	0.97	1.07	
%95 GA	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

GA: güven aralığı

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

Çalışma	Dabigatran eteksilat günde bir kez 220 mg	Dabigatran eteksilat günde bir kez 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kalça)			
Tedavi edilen hasta(N)	1146	1163	1154
MKO sayısı N (%)	23 (2.0)	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)

**Risk faktörlerinden biri veya daha fazlasına sahip nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu yetişkin hastalarda inme ve SEE'nin önlenmesi (SPAF):**

Dabigatran eteksilatın etkinliğine yönelik klinik kanıtlar, RE-LY (Uzun dönemli antikoagülan tedavinin randomize değerlendirilmesi) 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 olmadığını belirlemesidir. İstatistiksel üstünlük de analiz edilmiştir.

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

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

Genel popülasyondaki temel sonuçlar, Tablo 13-15'de verilmektedir:

**Tablo 13: RE-LY'da çalışma dönemi boyunca ilk inme ya da sistemik embolizm (primer sonlanım noktası) ortaya çıkışının analizi**

	Dabigatran eteksilat 110 mg günde iki kez	Dabigatran eteksilat 150 mg günde iki kez	Varfarin
Randomize edilen gönüllüler	6,015	6,076	6,022
İnme 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 üstünlüğü	P=0.2721	P=0.0001	

%: yıllık olay oranıdır

GA: güven aralığı



**Tablo 14: RE-LY’da çalışma dönemi boyunca ilk iskemik ya da hemorajik inme ortaya çıkışının analizi**

	Dabigatran eteksilat 110 mg günde iki kez	Dabigatran eteksilat 150 mg günde iki kez	Varfarin
Randomize edilen gönüllüler	6,015	6,076	6,022
İnme			
İnsidans (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%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 (0.30, 1.21)	
p değeri	0.3099	0.1582	
İskemik inme			
İnsidans (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
p değeri	0.3138	0.0351	
Hemorajik inme			
İnsidans (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Varfarine kıyasla tehlike oranı (%95 GA)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
p değeri	0.0001	< 0.0001	

‰: yıllık olay oranıdır.

GA: Güven aralığı

**Tablo 15: RE-LY’da çalışma dönemi boyunca tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler sağkalm analizi**

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

‰: yıllık olay oranıdır

GA: Güven aralığı

Tablo 16-18, 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 vb.) tanımlanmamıştır.

**Tablo 16: İnme/sistemik embolizm altgruplarına göre tehlike oranı ve %95 GA**

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

GA: Güven aralığı

Majör kanamaların primer güvenlik sonlanım noktası için tedavi etkisi ve yaş arasında bir etkileşim vardır. Varfarin ile karşılaştırıldığında, dabigatranın rölatif kanama riski yaş ile artar. 75 yaş ve üzerindeki hastalarda rölatif risk en yüksek düzeydedir. Antiplatelet ASA veya klopidogrel'in eş zamanlı kullanımı, major kanama olayı oranlarını, hem dabigatran eteksilat ile hem de varfarin ile yaklaşık iki kat artırır. Renal fonksiyonlar ve CHADS<sub>2</sub> skoru alt grupları ile tedavi etkisi arasında anlamlı bir etkileşim yoktur.

**Tablo 17: Alt gruplara göre majör kanamalar için tehlike oranı ve %95 GA**

Sonlanım noktası	Günde iki kez dabigatran eteksilat 110 mg ve varfarinin kıyaslanması	Günde iki kez dabigatran eteksilat 150 mg ve varfarinin kıyaslanması
Yaş (yıl)		
<65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
65 ≤ ve <75	0.71 (0.56, 0.89)	0.82 (0.66, 1.03)
≥75	1.01 (0.84, 1.23)	1.19 (0.99, 1.43)
≥80	1.14 (0.86, 1.51)	1.35 (1.03, 1.76)
CrCL (ml/dk)		
≥ 30 ve <50	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
≥ 50 ve <80	0.75 (0.61, 0.92)	0.90 (0.74, 1.09)
≥80	0.59 (0.43, 0.82)	0.87 (0.65, 1.17)
ASA kullanılması	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Klopidogrel 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 dönemli, çok merkezli uzatma çalışması)**

RE-LY uzatma çalışması (RELY-ABLE) RE-LY çalışmasında belirtildiği gibi dabigatran eteksilatın aynı dozu ile devam eden hastaların kohortu için ilave güvenlik bilgisi sağlamıştır.

Son RE-LY çalışması vizitinde ilaçla tedavileri tamamen kesilmemiş olan hastalar RELY-ABLE çalışması için uygundular. Bu çalışmaya dahil edilen hastalar, RE-LY'dan sonra takip eden 43 aya kadar sürelerle (toplam ortalama takip, RE-LY + RELY-ABLE, 4.5 yıl) RE-LY'da rasgele belirlenen aynı çift-kör dabigatran eteksilat dozunu almaya devam etti. Dahil olan hasta sayısı 5897 idi. Bu rakam, RE-LY'da başlangıçta dabigatran eteksilat alması rasgele belirlenmiş olan hastaların %49'unu ve RELY-ABLE çalışması için uygun bulunan hastaların %86'sı temsil etmekteydi.

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

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

Pediyatrik popülasyon:

Avrupa İlaç Ajansı, onaylanmış endikasyonda tromboembolik olayların engellenmesi amacı ile pediyatrik popülasyonda PRADAXA ile yapılan tüm çalışmaların sonuçlarının verilmesi zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

Etnik köken (SPAF);

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

Klinik etkililik ve güvenlilik (DVT/PE tedavisi)

**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 araştırıldı. Bu çalışmalar, akut DVT ve/veya PE hastalarında, dabigatran eteksilat (150 mg bid) ile varfarini karşılaştırmıştır (hedef INR 2.0-3.0). Bu çalışmaların primer amacı, 6 ay süreli 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 174.0 gündür. Varfarine randomize edilmiş hastalarda terapötik aralıkta (INR 2.0 - 3.0) medyan süre % 60.6 olmuştur.

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

**Tablo 18: Havuzda toplanmış RE-COVER ve RE-COVER II’de tedavi sonrası dönemin sonuna kadar primer ve sekonder etkililik sonlanım noktalarının analizi (VTE, DVT ve/veya PE’nin birleşimidir)**

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

Etnik köken (DVT/PE tedavisi):

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

Pediyatrik popülasyon (DVT/PE tedavisi):

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

Standart antikoagülan tedavisinin sonunda, birbirini izleyen 3 gün boyunca (toplam 6 doz) günde iki kez uygulanan dabigatran eteksilatın farmakokinetiği ve farmakodinamiği, 9 stabil adolesanda (12-<18 yaş), açık etiketli bir güvenilirlik ve tolere edilebilirlik çalışmasında ile değerlendirilmiştir. Tüm hastalar başlangıçta oral yoldan 1.71 ( $\pm$ %10) mg/kg dabigatran eteksilat (hastanın kilosuna göre uyarlanmış 150 mg/70 kg erişkin dozunun %80’ni) kullanmıştır. Doz, daha sonra dabigatran konsantrasyonuna ve klinik değerlendirmeye dayanarak, hedef doz 2.14 ( $\pm$ %10) mg/kg dabigatran eteksilata (hastanın kilosuna göre uyarlanmış erişkin dozunun %100’ü) değiştirilmiştir. Bu az sayıdaki adolesanda dabigatran eteksilat kapsüller belirgin şekilde tolere edilmiş, sadece üç hafif ve geçici gastrointestinal advers etki 2 hasta tarafından bildirilmiştir. Göreceli olarak düşük olan maruziyete göre, 72. saatte (kararlı durumda veya kararlı durum koşullarına yakın bir durumda dabigatranın çukur düzeyi olduğu öngörülmüştür) koagülasyon sadece hafif oranda uzamış, sırası ile maksimumda aPTT 1,60 kat, ECT 1,86 kat, ve Hemoclot® TT (Anti-FIIa) 1,36 kat artmıştır. 72. saatte gözlenen dabigatran plazma konsantrasyonları, göreceli olarak düşüktür, son dozlar olan 100 mg ve 150 mg arasında (gOrtalama doz normalize total dabigatran plazma konsantrasyonu 0.493 ng/ml/mg), 32.9 ng/ml ile 97.2 ng/ml arasındadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik (DVT/PE önlenmesi)

**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 çalışmasında, çalışmaya dahil edilen hastalar 3-12 ay boyunca tedavi almış bulunmaktaydı ve daha sonra da antikoagülan tedaviye gereksinim duymaktaydı. Plasebo kontrollü RE-SONATE çalışmasında ise, çalışmaya dahil edilen hastalar 6-18 ay süreyle vitamin K inhibitörleri ile tedavi almıştı.

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

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

**Tablo 19: RE-MEDY çalışmasında tedavi sonrası dönemin sonuna kadar primer ve sekonder sonlanım noktalarının (VTE, DVT ve/veya PE'nin birleşimidir) analizi**

	Dabigatran eteksilat 150 mg günde iki kez	Varfarin
Tedavi edilen hasta sayısı	1430	1426
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, 1.90	0.49, 1.55
Semptomatik PE	10 (%0.7)	5 (%0.4)
%95 güven aralığı	0.34, 1.28	0.11, 0.82
VTE ile ilişkili ölümler	1 (%0.1)	1 (%0.1)
%95 güven aralığı	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Tüm nedenlere bağlı ölümler	17 (%1.2)	19 (%1.3)
%95 güven aralığı	0.69, 1.90	0.80, 2.07

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

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

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

**Tablo 20: RE-SONATE çalışmasında tedavi sonrası dönemin sonuna kadar primer ve sekonder etkililik son noktalarının analizi (VTE, DVT ve /veya PE'nin birleşimi)**

	Dabigatran eteksilat Günde iki kez 150 mg	Plasebo
Tedavi edilen hasta sayısı	681	662
Rekürrent semptomatik VTE veya VTE ile 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		
Recurrent semptomatik VTE ve tüm nedenlere bağlı ölümler	3 (%0.4)	37 (%5.6)
%95 güven aralığı	0.09, 1.28	3.97, 7.62
Semptomatik DVT	2 (%0.3)	23 (%3.5)
%95 güven aralığı	0.04, 1.06	2.21, 5.17
Semptomatik PE	1 (%0.1)	14 (%2.1)
%95 güven aralığı	0.00, 0.82	1.16, 3.52
VTE ile ilişkili ölümler	0 (0)	0 (0)
%95 güven aralığı	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Açıklanamayan ölümler	0 (0)	2 (%0.3)
%95 güven aralığı	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Tüm nedenlere bağlı ölümler	0 (0)	2 (%0.3)
%95 güven aralığı	0.00, 0.54	0.04, 1.09

Etnik Köken (DVT/PE önlenmesi):

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

Pediyatrik popülasyon (DVT/PE önlenmesi):

Avrupa İlaç Ajansı, DVT/PE önlenmesi için pediyatrik popülasyonda PRADAXA ile yapılan tüm çalışmaların sonuçlarının verilmesi zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

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

Bir Faz II çalışmasında, yakın tarihte mekanik kalp kapağı replasman ameliyatı geçiren (yani halen hastanede olan) ve bu ameliyatı 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/aseptomatik prostatik kapak trombozları) ve daha fazla kanama olayı gözlenmiştir. Post operatif erken dönem hastalarında, özellikle kalp kapağı replasman tedavisinden sonra dabigatran eteksilata erken başlayan (yani 3.gün) hastalarda majör kanama, ağırlıklı olarak, hemorajik prekardiyal effüzyon şeklinde ortaya çıkmıştır (Bkz. Bölüm 4.3).

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Oral uygulama sonrasında dabigatran eteksilat hızla ve tamamen plazmadaki aktif formu dabigatrana dönüşür. Ön ilaç dabigatran eteksilatın esteraz tarafından katalizlenerek hidrolizle aktif dabigatrana dönüştürülmesi asıl metabolik reaksiyondur. PRADAXA'nın oral uygulanmasından sonra dabigatranın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 6.5'dur.

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

### Emilim:

Dabigatran eteksilatın cerrahi girişimden sonraki emiliminin değerlendirildiği bir çalışmada, ameliyattan 1-3 saat sonra, yüksek pik plazma konsantrasyonları göstermeyen düz bir plazma konsantrasyon-zaman profili elde edilmiş, sağlıklı gönüllülerdekine kıyasla nispeten daha yavaş bir absorpsiyonu olduğu gösterilmiştir. Post-operatif dönemdeki pik plazma konsantrasyonlarına, uygulamadan 6 saat sonra; ulaşılmıştır. Etkileyen faktörler, anestezi, gastrointestinal parezi ve cerrahi etkiler gibi oral ilaç formülasyonundan bağımsız nedenlerdir. Daha sonraki bir çalışmada, yavaş ve gecikmiş absorpsiyonun genellikle operasyonun ilk günü mevcut olduğu gösterilmiştir. Daha sonraki günlerde dabigatran absorpsiyonu hızlı olmuş ve pik plazma konsantrasyonlarına ilaç uygulamasından 2 saat sonra ulaşılmıştır.

Yiyecekler dabigatran eteksilatın biyoyararlanımını etkilemez ancak pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanını 2 saat kadar geciktirir.

Pelletler, hidroksipropil metil sellüloz (HPMC) kapsül kılıfı olmaksızın alındığında, referans kapsül formülasyonuna kıyasla oral biyoyararlanım, tek doz uygulamasında %75 ve kararlı durumda %37 artabilir. Bu nedenle, klinik kullanımda, dabigatran eteksilat biyoyararlanımının arzu edilmeyen şekilde artışından kaçınmak için, HPMC kapsüllerin bütünlüğü her zaman için korunmalıdır. Hastalar, kapsülleri açmamaları ve kapsül içeriğini boşaltarak kullanmamaları (örn. yiyecek ve içeceklerin üzerine serpiştirme) konusunda uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

### Dağılım:

Dabigatranın insan plazma proteinlerine konsantrasyondan bağımsız olarak, düşük oranda (%34-35) bağlandığı gözlenmiştir. Dabigatranın 60–70 l düzeyindeki dağılım hacmi, total vücut sıvı hacminden fazladır. Bu durum, dabigatranın dokulara orta derecede dağıldığını göstermektedir.

$C_{maks}$  ve plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) doz ile orantılıdır. Dabigatranın plazma konsantrasyonları sağlıklı yaşlı kişilerde biekspansiyel azalma gösterir ve ortalama terminal yarı ömür yaklaşık 11 saattir. Tekrarlı dozlardan sonra, 12-14 saat civarında bir terminal yarılanma ömrü gözlenir. Yarılanma ömrü dozdan bağımsızdır. Ancak, aşağıda Tablo 21’de gösterildiği gibi, böbrek fonksiyonları bozulmuş ise, yarı ömrü uzamaktadır.

### Biyotransformasyon

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

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

### Eliminasyon:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Faz 1 çalışmalarında, orta derecede böbrek yetmezliği (CrCL 30-50 ml/dk) olan gönüllülerde oral PRADAXA uygulamasından sonraki dabigatran maruziyeti (EAA), böbrek yetmezliği olmayanlardankinden 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 2 kat daha uzundur (Bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

**Tablo 21: Sağlıklı gönüllülerde ve böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda total dabigatran yarılanma ömrü**

Glomerüler filtrasyon hızı (CrCL) [ml/dk]	Yarılanma ömrü(saat) Geometrik ortalama (% geometrik varyasyon sabiti; aralık)
≥80	13.4 (% 25.7; 11.0-21.6)
≥50-<80	15.3 (% 42.7; 11.7-34.1)
≥30-<50	18.4 (% 18.5; 13.3-23.0)
<30	27.2 (% 15.3 21.6-35.0)

Hemodiyaliz ile dabigatran eliminasyonu, atrial fibrilasyonu olmayan son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) olan 7 hastada incelenmiştir. Diyaliz, 700 ml/dk diyalizat akım hızında, 4



saat süre ile ve 200 ml/dk veya 350-390 ml/dk kan akım hızında 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, kanı akım hızı ile orantılıdır. Dabigatranın antikoagulan etkisi azalan plazma konsantrasyonları ile düşmüştür ve PK/PD ilişkisi işleminden etkilenmemiştir.

RE-LY'de medyan CrCL 68.4 ml/dk'dır. Çalışmadaki hastaların neredeyse yarısı (%45.8'i) için CrCL değerleri >50-<80'dir. Orta derecede renal bozukluğu olan hastalarda (CrCL 30-50 ml/dk), renal bozukluğu olmayan hastalara (CrCL  $\geq$ 80 ml/dk) göre dozlama öncesi ve sonrasında dabigatran plazma konsantrasyonları sırası ile 2,29 ve 1,81 kat fazladır.

RE-COVER çalışmasında medyan CrCL 100.4 ml/dk idi. Hastaların %21.7'sinde hafif derecede (CrCL >50-<80 ml/dk) ve %45'inde orta derecede renal bozukluk vardı (CrCL 30-50 ml/dk). Hafif ve orta derecede renal bozukluğu olan hastalarda, kararlı durumda, CrCL >80 ml/dk olan hastalara göre, dozlama öncesi dabigatran plazma konsantrasyonları sırası ile ortalama 1,8 ve 3,6 daha yüksek bulunmuştur. Benzer değerler RE-COVER II'de de elde edilmiştir.

RE-MEDY ve RE-SONATE çalışmalarında medyan CrCL sırası ile 99.0 ml/dk ve 99.7 ml/dk idi. RE-MEDY ve RE-SONATE çalışmalarında, sırasıyla, hastaların %22.9 ve %22.5'inde CrCL > 50-< 80 ml/dk idi ve %4.1 ve %4.8'inde CrCL 30-50 ml/dk idi.

#### Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh B) olan 12 gönüllüde, 12 kontrole kıyasla sistemik 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 ile 60, ve  $C_{maks}$ 'ta %25'in üzerinde bir artış olduğu gösterilmiştir.

Yaşın dabigatran maruziyeti üzerindeki etkisi RE-LY çalışmasında doğrulanmıştır; Çukur konsantrasyonlar, 65 ile 75 yaş arasındaki gönüllülere kıyasla,  $\geq$ 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)  $\geq$ 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:

Primer VTE önlenmesi çalışmalarında kadın hastaların etkin maddeye maruziyeti yaklaşık olarak %40-50 oranında daha yüksekti ve doz ayarlaması önerilmez. Atriyal fibrilasyonlu hastalar arasında kadınlar ortalama olarak %30 daha yüksek çukur ve doz sonrası konsantrasyonlara sahiptiler. Doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 4.2).

#### Etnik köken:

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

## **Farmakokinetik etkileşimler:**

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

*In vitro* etkileşim çalışmalarında başlıca izoenzim olan sitokrom P450'de herhangi bir inhibisyon ya da induksiyon görülmemiştir. Bu durum sağlıklı gönüllülerdeki *in vivo* çalışmalar ile doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda, dabigatran eteksilat ile aşağıdaki ilaçlar arasında herhangi bir etkileşim görülmemiştir; atorvastatin (CYP3A4), digoksin (P-gp taşıyıcısı etkileşimi) ve diklofenak (CYP2C9).

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite konvansiyonel çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında gözlenen etkiler dabigatranın abartılmış farmakodinamik etkilerine bağlıdır.

Dişi fertilitesi üzerinde gözlenen bir etki, 70 mg/kg dozda (hastalardaki plazma maruziyetinin 5 katı) implantasyonda azalma ve pre-implantasyonda kayıp oranında artma şeklinde kendini göstermiştir. Annelere toksik olan dozlarda (hastalardaki plazma maruziyetinin 5-10 katı) tavşan ve sıçanlarda fetal vücut ağırlığında 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 tümörjenik potansiyel belirtisi bulunmamaktaydı.

Dabigatran eteksilat mezilatın aktif kısmı olan dabigatran çevrede kalıcıdır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### Kapsül içeriği

Tartarik asit

Arap zamkı

Hipromelloz

Dimetikon 350

Talk

Hidroksipropil selüloz

#### Kapsül kılıfı

Karragenan

Potasyum klorür

Titanyum dioksit (E171)

Gün batımı sarısı (E110)

Indigo karmin (E 132)  
Hipromelloz

Siyah baskı mürekkebi  
Şellak  
Siyah demir oksit (E172)  
Potasyum hidroksit

## 6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

## 6.3 Raf ömrü

36 ay

## 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

Özel bir önlem gerekmemektedir.

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

PRADAXA kapsüller blisterden alınırken şunlara dikkat edilmelidir:

- Her bir kapsül, blister şeridinden perfore hat boyunca ayrılmalıdır.
- Kapsül, blisterin altındaki tabaka soyularak kapsül oyuğundan alınmalıdır.
- Kapsül, üzerine bastırılarak çıkarılmaya çalışılmamalıdır.
- Blisterin altındaki tabaka sadece kapsül kullanılacağı zaman soyulmalıdır.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.  
Büyükdere Cad., USO Center  
No: 245, K: 13-14  
34398 - Maslak, İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

## **8. RUHSAT NUMARASI**

131/14

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 14.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**