

▼ DABİGATRAN ETEKSİLAT İÇİN HEKİM KILAVUZU

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonlarını bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

Bu öneriler yalnızca aşağıdaki endikasyon için geçerlidir:

- Primer VTE'nin önlenmesi

Bu kılavuzda, kanama riskini en aza indirmek için Dabigatran Eteksilat kullanımına yönelik öneriler sunulmaktadır:

- Endikasyon
- Kontrendikasyonlar
- Perioperatif yönetim
- Dozlama
- Potansiyel olarak daha yüksek kanama riski taşıyan özel hasta popülasyonları
- Koagülasyon testleri ve yorumlanması
- Doz aşımı
- Kanama komplikasyonlarının yönetimi
- Dabigatran Eteksilat Hasta Uyarı Kartı ve danışmanlık

Bu Doktorlara Yönelik Kılavuz Dabigatran Eteksilat Kısa Ürün Bilgisi'nin (KÜB)^{1,2} yerine geçmez.

DABİGATRAN ETEKSİLAT HASTA UYARI KARTI VE DANIŞMANLIK

Hastaya, hasta uyarı kartını her zaman yanında taşıması ve bir sağlık hizmeti sağlayıcısını gördüğünde ibraz etmesi talimatı verilmelidir. Hastaya uyum gerekliliği, kanama belirtileri ve ne zaman tıbbi yardıma başvurması gerektiği konusunda danışmanlık verilmelidir.

ENDİKASYONLAR^{1,2}

- Elektif total kalça ya da total diz replasman cerrahisi geçiren erişkin hastalarda venöz tromboembolik olayların primer önlenmesi (pVTEp)

KONTRENDİKASYONLAR^{1,2}

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL < 30 mL/dk)
- Klinik olarak anlamlı, aktif kanama
- Majör kanama için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilen lezyon veya durum. Şunları içerebilir:
 - mevcut veya yakın zamanda geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon
 - yüksek kanama riski olan malign neoplazmların varlığı
 - yakın zamanda geçirilmiş beyin veya spinal yaralanmalar
 - yakın zamanda geçirilmiş beyin, spinal veya oftalmik cerrahi
 - yeni geçirilmiş intrakraniyal hemoraji

- bilinen veya şüphe edilen özofagus varisleri
- arteriyovenöz malformasyonlar
- vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal veya intraserebral vasküler anomaliler
- Başka bir antikoagülan tedaviye geçiş veya açık bir santral venöz veya arteriyel kateter sağlamak için gerekli dozlarda UFH verilmesi ya da atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonu sırasında UFH verilmesi gibi spesifik durumlar dışında aşağıdakiler gibi başka bir antikoagülan ajanla eş zamanlı tedavi:
 - fraksiyone olmamış heparin (UFH)
 - düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin vb.)
 - heparin türevleri (fondaparinux vb.)
 - oral antikoagülanlar (varfarin, rivaroksaban, apiksaban vb.)
- Yaşamı sürdürme üzerine herhangi bir etkisi olması beklenen hepatik bozukluk veya hepatik hastalık
- Sistemik ketokonazol, siklosporin, itrakonazol, dronedaron ve glekaprevir/pibrentasvir sabit doz kombinasyonu gibi güçlü P-gp inhibitörleri ile eşzamanlı tedavi
- Antikoagülan tedavi gerektiren prostetik kalp kapakları

 **DOZLAMA**^{1,2}

**TAVSİYE EDİLEN GÜNLÜK TEDAVİ DOZU
GÜNDE BİR KEZ 110 MG'LIK 2 KAPSÜL ŞEKLİNDE ALINIR.**^{1,2}



	Tedavinin başlaması Cerrahinin yapıldığı gün, cerrahinin tamamlanmasından 1-4 saat sonra	İdame dozu Cerrahiden sonraki gün başlanır	İdame dozu süresi
Elektif diz replasman cerrahisi geçiren hastalar	110 mg Dabigatran Eteksilat tek kapsül	Günde bir kez 110 mg'lık 2 kapsül şeklinde alınan 220 mg	10 gün
Elektif kalça replasman cerrahisi geçiren hastalar			28-35 gün

Not: Ameliyat sonrası dönemde hemostaz sağlanamazsa, tedavi başlangıcı ertelenmelidir. Tedavinin cerrahi girişim günü başlamadığı durumlarda, tedavi günde bir kez 2 kapsül ile başlatılmalıdır.

DOZ AZALTMA

ÖZEL POPULASYONLAR İÇİN AZALTILMIŞ GÜNLÜK TEDAVİ DOZU
GÜNDE BİR KEZ 75 MG'LIK 2 KAPSÜL ŞEKLİNDE ALINIR.^{1,2}



	Cerrahi girişimin tamamlanmasından sonraki 1-4 saat içinde cerrahi girişim günü tedaviye başlama dozu	Cerrahi girişimden sonraki ilk günden itibaren idame dozu	İdame dozu süresi
Orta derecede renal yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi-CrCL 30-50 ml/dk)	75 mg Dabigatran Eteksilat tek kapsül	Günde bir kez 2 kapsül Dabigatran Eteksilat 75 mg şeklinde alınan 150 mg	10 gün (diz replasman cerrahisi) veya 28-35 gün (kalça replasman cerrahisi)
Eş zamanlı verapamil, amiodaron, kinidin alan hastalar			
75 yaş veya üzerindeki hastalar			

Orta derecede böbrek yetmezliği olan ve eş zamanlı verapamil ile tedavi edilen hastalarda, Dabigatran Eteksilat dozunun günde bir kez 75 mg'a düşürülmesi düşünülmelidir.

TÜM HASTALARDA BÖBREK FONKSİYON ÖLÇÜMÜ İÇİN ÖNERİLER

- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastaları (yani, CrCL < 30 mL/dk) hariç tutmak için, Dabigatran Eteksilat ile tedaviye başlamadan önce, Cockcroft-Gault* yöntemiyle kreatinin klirensi (CrCL) hesaplanarak böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir.
- Tedavi sırasında böbrek fonksiyonunda bir düşüşten şüphelenildiğinde de (örn. hipovolemi, dehidrasyon ve belirli tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanılması durumunda) böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir.

*Cockcroft-Gault formülü:

mg/dL cinsinden kreatinin için:

$$\frac{(140 - \text{yaş [yıl]}) \times \text{kilo [kg]} \text{ (kadın ise, } \times 0.85 \text{)}}{72 \times \text{serum kreatinin [mg/dL]}}$$

µmol/L cinsinden kreatinin için:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{yaş [yıl]}) \times \text{kilo [kg]} \text{ (kadın ise, } \times 0.85 \text{)}}{\text{serum kreatinin [µmol/L]}}$$



BAŞKA BİR TEDAVİYE GEÇİŞ^{1,2}

Dabigatran Eteksilat tedavisinden parenteral antikoagülanlara geçiş

Dabigatran Eteksilat tedavisinden parenteral bir antikoagülana geçiş yapılırken, son dozun üzerine 24 saat beklenmelidir.



Son Dabigatran dozu



24 saat bekleyin



Parenteral antikoagülanı başlatın ve Dabigatran'ı durdurun

Parenteral antikoagölan tedavisinden Dabigatran Eteksilat'a geöiŒ

Parenteral antikoagölan tedavisi kesilmeli ve Dabigatran Eteksilat alternatif tedavinin bir sonraki dozunun gelmiŒ olacağı zamandan 0-2 saat öncesinde, ya da sürekli tedavi durumunda (örn. intravenöz fraksiyone olmayan heparin (UFH)) uygulamanın sonlandırıldığı zaman verilmelidir.



Önceki parenteral antikoagölan



Dabigatran'a bir sonraki parenteral antikoagölan dozunun gelmiŒ olacağı zamandan 0-2 saat önce baŒlayın



Parenteral antikoagölanın sıradaki dozunu vermeyin

Uygulama Œekli

Dabigatran Eteksilat oral yoldan kullanılır.

- Dabigatran Eteksilat yiyeceklerle birlikte veya ayrıca alınabilir. Kapsüller, mideye ulaŒmayı kolaylaŒtırmak için, bir bardak su ile birlikte bütün olarak yutulmalıdır.
- Hastalar kapsülü açmamaları, aksi takdirde bunun kanama riskini arttıracakđı konusunda uyarılmalıdır.
- Dabigatran Eteksilat nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.



POTANSİYEL OLARAK DAHA YÜKSEK KANAMA RİSKİ TAŒIYAN ÖZEL HASTA POPÜLASYONLARI^{1,2}

Kanama riski yüksek olan hastalar (bkz. Tablo 1), özellikle risk faktörleri bir aradaysa, kanama veya anemi belirti veya semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Hemoglobin ve/veya hematokrit düzeylerinde ya da kan basıncında açıklanamayan bir düşüş, bir kanama bölgesi için araştırma yapılmasına öncülük etmelidir. Koagölasyon testi (bkz. Koagölasyon testleri ve yorumlanması), aşırı Dabigatran maruziyetinin neden olduğu kanama riskinde artış olan hastaları belirlemeye yardımcı olabilir. Klinik olarak anlamlı kanama meydana geldiğinde tedavi kesilmelidir.

Hayatı tehdit eden veya kontrol edilemeyen kanama durumlarında, Dabigatran'ın antikoagölasyon etkisinin hızlı bir şekilde tersine çevrilmesi gerektiğinde, spesifik tersine çevirici ajan (idarucizumab) mevcuttur.¹⁰

Tablo 1: Hemorajik riski artırabilecek risk faktörleri*

Farmakodinamik ve kinetik faktörler	75 yaş ve üzeri
Dabigatran plazma seviyelerini yükselten faktörler	<p>Majör:</p> <ul style="list-style-type: none"> Orta derecede böbrek yetmezliği (30-50 mL/dk CrCL)[†] Güçlü P-gp[†] inhibitörleri (Kontrendikasyonlar bölümüne bakınız) Hafif-orta güçte P-gp inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi (örn. amiodaron, verapamil, kinidin ve tikagrelor) <p>Minör:</p> <ul style="list-style-type: none"> Düşük vücut ağırlığı (<50 kg)
Farmakodinamik etkileşimler	<ul style="list-style-type: none"> Asetilsalisilik asit ve klopidogrel gibi diğer platelet agregasyon inhibitörleri NSAİl SSRI'lar veya SNRI'lar[†] Hemostazı bozabilecek diğer tıbbi ürünler
Özel hemorajik riskler taşıyan hastalıklar/işlemler	<ul style="list-style-type: none"> Konjenital ya da kazanılmış koagülasyon bozuklukları Trombositopeni veya fonksiyonel platelet bozuklukları Özefajit, gastrit, gastroözofagiyal reflü Yakın tarihteki biyopsi, majör travma Bakteriyel endokardit

* Doz azaltımı gereken özel hasta popülasyonları için Dozlama bölümüne bakınız.

[†] CrCL: Kreatinin klirensi; P-gp: P-glikoprotein; ICH: kafa içi kanama; SSRI'lar: seçici serotonin geri alım inhibitörleri; SNRI'lar: serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri.

PERİOPERATİF YÖNETİM

Cerrahi ve girişimler

Cerrahi veya invaziv prosedürler geçiren Dabigatran Eteksilat hastalarında kanama riski yüksektir. Bu nedenle cerrahi müdahaleler Dabigatran Eteksilat'ın geçici olarak kesilmesini gerektirebilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda Dabigatran'ın klirensi daha uzun sürebilir. Herhangi bir prosedürden önce bu göz önünde bulundurulmalıdır. Lütfen ayrıca sayfa 6'daki "POTANSİYEL OLARAK DAHA YÜKSEK KANAMA RİSKİ TAŞIYAN ÖZEL HASTA POPÜLASYONLARI" bölümüne bakınız.

Acil cerrahi veya zorunlu prosedürler

Dabigatran Eteksilat geçici olarak kesilmelidir. Dabigatran'ın antikoagülasyon etkisinin hızlı bir şekilde tersine çevrilmesi gerektiğinde, Dabigatran Eteksilat'a özgü tersine çevirici ajan (idarucizumab) mevcuttur.¹⁰

Dabigatran tedavisini tersine çevirmek, hastaları altta yatan hastalıklarının trombotik riskine maruz bırakır. Dabigatran Eteksilat tedavisi, hasta klinik olarak stabil ise ve yeterli hemostaz sağlanmışsa, idarucizumab uygulamasından 24 saat sonra yeniden başlatılabilir.

Subakut cerrahi/girişimler

Dabigatran Eteksilat geçici olarak kesilmelidir. Cerrahi/girişim mümkünse son dozdan en az 12 saat sonrasına kadar ertelenmelidir. Cerrahi ertelenemiyorsa kanama riski artabilir. Girişimin aciliyeti ile birlikte kanama riski de tartışılmalıdır.

Elektif cerrahi

Dabigatran Eteksilat eğer mümkünse invaziv veya cerrahi prosedürlerden en az 24 saat öncesinde sonlandırılmalıdır. Daha yüksek kanama riski olan hastalarda veya tam bir hemostaza ihtiyaç duyulabilecek majör cerrahilerde Dabigatran Eteksilat'a cerrahiden 2-4 gün önce son verilmesi düşünülmelidir. Tedaviyi sonlandırma kuralları için Tablo 2'ye bakınız.

Tablo 2: İnvaziv veya cerrahi prosedürlerden önce sonlandırma kuralları

Renal fonksiyon (CrCL mL/dak.)	Tahmini yarılanma ömrü (saat)	Elektif cerrahiden önce Dabigatran Eteksilat tedavisinin durdurulması	
		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

Travmatik veya tekrarlayan ponksiyon durumlarında ve uzun süreli epidural kateter kullanımı halinde spinal veya epidural hematoma riski artabilir. Bir kateterin çıkarılmasından sonra, ilk Dabigatran Eteksilat dozunun uygulanmasından önce en az 2 saatlik bir aranın geçmesi gereklidir. Bu hastalar spinal ya da epidural hematoma'nın nörolojik bulgu ve semptomlarına yönelik sıkı bir gözlem altında tutulmalıdır.

KOAGÜLASYON TESTLERİ VE YORUMLANMASI³

Dabigatran Eteksilat tedavisi rutin klinik izleme gerektirmez.^{4,5}

Aşırı dozdan şüphelenilen durumlarda veya acil servislerde ya da cerrahiden önce Dabigatran Eteksilat ile tedavi edilen hastalarda antikoagülasyon durumunun değerlendirilmesi tavsiye edilebilir. Mevcut test yöntemleri aşağıda açıklanmıştır. Daha fazla ayrıntı için Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

- **Uluslararası Normalizasyon Oranı (INR)**

Dabigatran Eteksilat kullanan hastalarda INR testi güvenilir değildir ve yapılmamalıdır.

- **Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)**

aPTT testi, antikoagülasyon durumu için yaklaşık bir gösterge sağlar ancak antikoagülan etkisinin kesin ölçümü için uygun değildir.

- **Dilüe Trombin Zamanı (dTT), Trombin Zamanı (TT), Ekarin Pıhtılaşma Zamanı (ECT)**

Plazma dabigatran konsantrasyonu ile antikoagülan etkinin derecesi arasında yakın bir ilişki vardır¹⁻³

Dabigatran plazma konsantrasyonlarının kantitatif ölçümü için, dTT'ye dayalı birkaç Dabigatran kalibre tayin geliştirilmiştir.⁶⁻⁹ **Bir sonraki tıbbi ürün alımından önce >67 ng/mL Dabigatran plazma konsantrasyonu plazma seviyesi**, daha yüksek kanama riski ile ilişkilendirilebilir.^{1,2} Normal bir dTT ölçümü, Dabigatran'ın klinik olarak anlamlı antikoagülan etkisinin olmadığını gösterir. TT ve ECT yararlı bilgiler sağlayabilir, ancak bu testler standardize edilmemiştir.

Tablo 3: Artmış kanama riski ile ilişkili olabilecek, dip noktasındaki (yani bir sonraki tıbbi ürün alımından önce) koagülasyon testi eşikleri.^{1,2} Not: Cerrahiden sonraki ilk 2-3 gün içinde test sonuçları daha fazla değişkenlik gösterebilir, bu nedenle sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.^{3,4}

Test (dip değer)	
dTT [ng/mL]	>67
ECT [x-kat normalin üst limiti]	Veri yok*
aPTT [x-kat normalin üst limiti]	>1.3
INR	Yapılmamalıdır.

* Günde bir kez 220 mg Dabigatran Eteksilat ile kalça veya diz replasman cerrahisinden sonra VTElerin önlenmesi için tedavi edilen hastalarda ECT ölçülmemiştir.

Zaman noktası: Antikoagülan parametreleri, kan örneğinin alındığı zamana ve son dozun verildiği zamana bağlıdır. Dabigatran Eteksilat uygulamasından 2 saat sonra (tepe seviyesi) alınan bir kan numunesi, aynı dozun uygulanmasından 20-28 saat sonra (dip seviye) alınan bir kan numunesine kıyasla tüm pıhtılaşma testlerinde farklı (daha yüksek) değerler gösterecektir.



DOZ AŞIMI¹⁻³

Doz aşımı şüphesi durumunda, koagülasyon testleri koagülasyon durumunun değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Aşırı antikoagülasyon, Dabigatran Eteksilat'ın kesilmesini gerektirebilir. Dabigatran ağırlıklı olarak böbrek yoluyla atıldığından, yeterli diürez sağlanmalıdır. Protein bağlanması düşük olduğundan Dabigatran diyaliz edilebilir; ancak bu yaklaşımın kullanımı konusunda sınırlı klinik deneyim bulunmaktadır. Dabigatran Eteksilat doz aşımı kanamaya neden olabilir. Hemorajik komplikasyonlar durumunda tedavi kesilmeli ve kanamanın kaynağı araştırılmalıdır (bkz. bölüm Kanama komplikasyonlarının yönetimi). Dabigatran'ın absorpsiyonunu azaltmak için oral aktif kömür uygulaması gibi genel destekleyici önlemler düşünülebilir.

Klinik duruma bağlı olarak uygun standart tedavi, örneğin cerrahi hemostaz ve kan hacmi replasmanı yapılmalıdır. Trombositopeninin mevcut olduğu veya uzun etkili antiplatalet tıbbi ürünlerin kullanıldığı durumlarda taze tam kan, taze donmuş plazma ve/veya platalet konsantrelerinin kullanılması düşünülebilir. Koagülasyon faktörü konsantreleri (aktive veya aktive olmayan) veya rekombinant Faktör VIIa da değerlendirilebilir. Ancak klinik veriler çok sınırlıdır.

KANAMA KOMPLİKASYONLARININ YÖNETİMİ^{1-3,10}

Dabigatran Eteksilat'ın antikoagülan etkisinin hızlı bir şekilde tersine çevrilmesinin gerekli olduğu durumlar için (hayati tehdit eden veya kontrol edilemeyen kanamalar veya acil cerrahi/ zorunlu prosedürler için) spesifik bir tersine çevirici ajan (idarucizumab) mevcuttur.

Referanslar: 1. Boehringer Ingelheim, Pradaxa 110 mg sert kapsül Kısa Ürün Bilgisi. 2. Boehringer Ingelheim, Pradaxa 75 mg sert kapsül Kısa Ürün Bilgisi. 3. van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103:1116–1127. 4. Liesenfeld K-H et al. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527–537. 5. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292–303. 6. Hemoclot® trombin inhibitörü tahlili (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France). www.clottingtesting.com. 7. HemosL® tahlili (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com. 8. Technoclot DTI Dabigatran tayini (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). www.technoclone.com 9. INNOVANCE® DTI tahlili (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany). https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis. 10. Pollack C et al. NEJM 2015; 373:511–20.

PRADAXA® , Boehringer Ingelheim Pharma GmbH ve Co. KG'nin tescilli ticari markasıdır ve lisans altında kullanılmaktadır.

▼ DABİGATRAN ETEKSİLAT İÇİN HEKİM KILAVUZU

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonlarını bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

Bu öneriler yalnızca aşağıdaki endikasyon için geçerlidir:

- Atriyal fibrilasyonda inmenin önlenmesi
- Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) tedavisi ve yetişkinlerde tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (DVT/PE)

Bu kılavuzda, kanama riskini en aza indirmek için Dabigatran Eteksilat kullanımına yönelik öneriler sunulmaktadır:

- Endikasyon
- Kontrendikasyonlar
- Perioperatif yönetim
- Dozlama
- Potansiyel olarak daha yüksek kanama riski taşıyan özel hasta popülasyonları
- Koagülasyon testleri ve yorumlanması
- Doz aşımı
- Kanama komplikasyonlarının yönetimi
- Dabigatran Eteksilat Hasta Uyarı Kartı ve danışmanlık

Bu Doktorlara Yönelik Kılavuz Dabigatran Eteksilat Kısa Ürün Bilgisi'nin (KÜB)^{1,2} yerine geçmez.

DABİGATRAN ETEKSİLAT HASTA UYARI KARTI VE DANIŞMANLIK

Hastaya, hasta uyarı kartını her zaman yanında taşıması ve bir sağlık hizmeti sağlayıcısını gördüğünde ibraz etmesi talimatı verilmelidir. Hastaya uyum gerekliliği, kanama belirtileri ve ne zaman tıbbi yardıma başvurması gerektiği konusunda danışmanlık verilmelidir.

ENDİKASYONLAR^{1,2}

- Daha önce geçirilmiş inme, geçici iskemik atak (TIA), 75 yaş ve üzeri, kalp yetmezliği (NYHA Sınıf \geq II), diabetes mellitus, hipertansiyon gibi bir veya daha fazla risk faktörüne (SPAF) sahip non-valvüler atriyal fibrilasyonu olan yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi.
- Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) tedavisi ve erişkinlerde tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (DVT/PE)

- yeni geçirilmiş intrakraniyal hemoraji
- bilinen veya şüpheli edilen özofagus varisleri
- arteriyovenöz malformasyonlar
- vasküler anevrizmalar veya majör intraspinal veya intraserebral vasküler anomaliler
- Başka bir antikoagülan tedaviye geçiş veya açık bir santral venöz veya arteriyel kateter sağlamak için gerekli dozlarda UFH verilmesi ya da atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonu sırasında UFH verilmesi gibi spesifik durumlar dışında aşağıdakiler gibi başka bir antikoagülan ajanla eş zamanlı tedavi:

- fraksiyone olmamış heparin (UFH)
- düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin vb.)
- heparin türevleri (fondaparinux vb.)
- oral antikoagülanlar (varfarin, rivaroksaban, apiksaban vb.)
- Yaşamı sürdürme üzerine herhangi bir etkisi olması beklenen hepatik bozukluk veya hepatik hastalık
- Sistemik ketokonazol, siklosporin, itrakonazol, dronedaron ve glekaprevir/pibrentasvir sabit doz kombinasyonu gibi güçlü P-gp inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi
- Antikoagülan tedavi gerektiren prostetik kalp kapakları

KONTRENDİKASYONLAR^{1,2}

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL $<$ 30 mL/dk)
- Klinik olarak anlamlı, aktif kanama
- Majör kanama için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilen lezyon veya durum. Şunları içerebilir:
 - mevcut veya yakın zamanda geçirilmiş gastrointestinal ülserasyon
 - yüksek kanama riski olan malign neoplazmların varlığı
 - yakın zamanda geçirilmiş beyin veya spinal yaralanmalar
 - yakın zamanda geçirilmiş beyin, spinal veya oftalmik cerrahi


DOZLAMA^{1,2}

**TAVSİYE EDİLEN GÜNLÜK TEDAVİ DOZU
GÜNDE İKİ KEZ 150 MG'LIK BİRER KAPSÜL ŞEKLİNDE ALINIR.¹**



	Doz önerileri
Bir veya daha fazla risk faktörüne sahip erişkin NVAF hastalarında inme ve sistemik embolinin önlenmesi (SPAF)	Günde iki kez 150 mg'lık birer kapsül şeklinde alınan 300 mg Dabigatran Eteksilat
Erişkinlerde, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolinin (PE) tedavisi ve rekürrent DVT ve PE'nin önlenmesi (DVT/PE)	En az 5 gün süre ile yapılan parenteral antikoagülan tedavi sonrasında günde iki kez 150 mg'lık birer kapsül şeklinde alınan 300 mg Dabigatran Eteksilat



Parenteral
antikoagülan ile
tedavi



≥5 gün sonra
durdurun



Dabigatran'ı
başlatın

DOZ AZALTMA

ÖZEL POPULASYONLAR İÇİN AZALTILMIŞ GÜNLÜK TEDAVİ DOZU
GÜNDE İKİ KEZ 110 MG'LIK BİRER KAPSÜL ŞEKLİNDE ALINIR.*2



	Doz önerileri
Doz azaltılması önerilen durumlar	
80 yaş ve üzerindeki hastalar	Günde iki kez 110 mg'lık birer kapsül şeklinde alınan 220 mg Dabigatran Eteksilat günlük dozu
Eş zamanlı verapamil kullanan hastalar	
Doz azaltılmasının düşünülmesini gerektiren durumlar	
75-80 yaşındaki hastalar	Tromboemboli riski ve kanama riski her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmeli ve buna göre Dabigatran Eteksilat 300 mg/gün veya Dabigatran Eteksilat 220 mg/gün doz seçilmelidir.
Orta derecede renal yetmezliği olan hastalar (CrCL 30-50 mL/dk)	
Gastriti, özefajiti veya gastroözefagiyal reflüsü olan hastalar	
Kanama riskinde artma olan diğer hastalar	

Kullanım süresi

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

TÜM HASTALARDA BÖBREK FONKSİYON ÖLÇÜMÜ İÇİN ÖNERİLER

- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastaları (yani, CrCL < 30 mL/dk) hariç tutmak için, Dabigatran Eteksilat ile tedaviye başlamadan önce, Cockcroft-Gault* yöntemiyle kreatinin klirensi (CrCL) hesaplanarak böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir.
- Tedavi sırasında böbrek fonksiyonunda bir düşüşten şüphelenildiğinde de (örn. hipovolemi, dehidrasyon ve belirli tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanılması durumunda) böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir.
- Yaşlı hastalarda (>75 yaş) veya böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonu yılda en az bir kez değerlendirilmelidir.

*Cockcroft-Gault formülü:

mg/dL cinsinden kreatinin için:

$$\frac{(140 - \text{yaş [yıl]}) \times \text{kilo [kg]}}{72 \times \text{serum kreatinin [mg/dL]}}$$

(kadın ise, x 0.85)

µmol/L cinsinden kreatinin için:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{yaş [yıl]}) \times \text{kilo [kg]}}{\text{serum kreatinin [µmol/L]}}$$

(kadın ise, x 0.85)



BAŞKA BİR TEDAVİYE GEÇİŞ

Dabigatran Eteksilat tedavisinden parenteral antikoagülanlara geçiş

Dabigatran Eteksilat tedavisinden parenteral bir antikoagülanla geçiş yapılırken, son dozun üzerine 12 saat beklenmelidir.



Son Dabigatran dozu



12 saat bekleyin



Parenteral antikoagülanı başlatın ve Dabigatran'ı durdurun

Parenteral antikoagülan tedavisinden Dabigatran Eteksilat'a geçiş

Parenteral antikoagülan tedavisi kesilmeli ve Dabigatran Eteksilat alternatif tedavinin bir sonraki dozunun gelmiş olacağı zamandan 0-2 saat öncesinde, ya da sürekli tedavi durumunda (örn. intravenöz fraksiyone olmayan heparin (UFH)) uygulamanın sonlandırıldığı zaman verilmelidir.



Önceki parenteral antikoagülan



Dabigatran'a bir sonraki parenteral antikoagülan dozunun gelmiş olacağı zamandan 0-2 saat önce başlayın

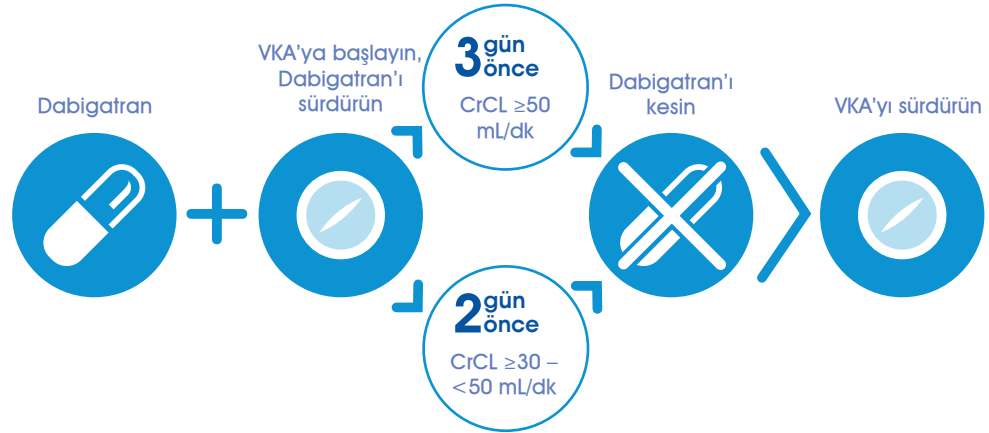


Parenteral antikoagülanın sıradaki dozunu vermeyin

Dabigatran Eteksilat tedavisinden K Vitamini antagonistlerine (VKA) geçiş

VKA'nın başlama zamanı, CrCL'ye göre aşağıdaki gibi ayarlanmalıdır::

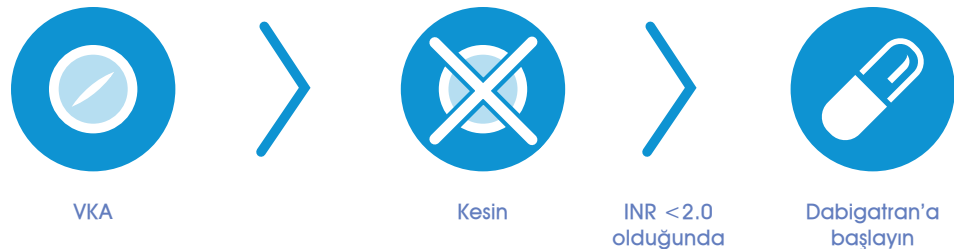
- CrCL ≥ 50 mL/dk, Dabigatran Eteksilat'ı kesmeden 3 gün önce VKA'ya başlayınız
- CrCL $\geq 30 < 50$ mL/dk, Dabigatran Eteksilat'ı kesmeden 2 gün önce VKA'ya başlayınız



Dabigatran Eteksilat Uluslararası Normalizasyon Oranını (INR) etkileyebileceğinden, INR VKA'nın etkisini ancak Dabigatran Eteksilat en az 2 gün süreyle durdurulduktan sonra daha iyi yansıacaktır. O zamana kadar INR değerleri dikkatle yorumlanmalıdır.

VKA'dan Dabigatran Eteksilat'a geçiş

VKA durdurulmalıdır. INR < 2.0 olduğunda Dabigatran Eteksilat verilebilir.



Kardiyoversiyon

İnme ve sistemik embolizmin önlenmesi için tedavi edilen nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalar, kardiyoversiyon sırasında Dabigatran Eteksilat tedavisine devam edebilirler.

Atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonu

SPAF hastalarında günde iki kez 150 mg Dabigatran Eteksilat tedavisi ile kateter ablasyonu yapılabilir. Dabigatran Eteksilat tedavisinin kesilmesine gerek yoktur.

Günde iki kez 110 mg Dabigatran Eteksilat tedavisi için veri mevcut değildir.

Stentleme ile birlikte perkütanöz koroner girişim (PCI)

Stentleme ile birlikte PCI geçiren nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu hastalar, hemostaz sağlandıktan sonra, antiplateletlerle kombine olarak Dabigatran Eteksilat ile tedavi edilebilir.

Uygulama şekli

Dabigatran Eteksilat oral yoldan kullanılır.

- Dabigatran Eteksilat yiyeceklerle birlikte veya ayrıca alınabilir. Kapsüller, mideye ulaşmayı kolaylaştırmak üzere, bir bardak su ile birlikte bütün olarak yutulmalıdır.
- Hastalar kapsülü açmamaları, aksi takdirde bunun kanama riskini arttıracığı konusunda uyarılmalıdır.
- Dabigatran Eteksilat nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.



POTANSİYEL OLARAK DAHA YÜKSEK KANAMA RİSKİ TAŞIYAN ÖZEL HASTA POPÜLASYONLARI^{1,2}

Kanama riski yüksek olan hastalar (bkz. Tablo 1), özellikle risk faktörleri bir aradaysa, kanama veya anemi belirti veya semptomları açısından yakından izlenmelidir. Hemoglobün ve/veya hematokrit düzeylerinde ya da kan basıncında açıklanamayan bir düşüş, bir kanama bölgesi için araştırma yapılmasına öncülük etmelidir. Doz ayarlamasına, her bir hasta için potansiyel fayda ve risk değerlendirmesinin ardından doktorun takdirine göre karar verilmelidir (yukarıya bakınız). Koagülasyon testi (bkz. Koagülasyon testleri ve yorumlanması), aşırı Dabigatran maruziyetinin neden olduğu kanama riskinde artış olan hastaları belirlemeye yardımcı olabilir. Yüksek kanama riski olan hastalarda aşırı Dabigatran maruziyeti tespit edildiğinde, günde iki kez 110 mg'lık bir kapsül olarak verilen 220 mg'lık bir doz önerilir. Klinik olarak anlamlı kanama meydana geldiğinde, tedavi kesilmelidir.

Hayatı tehdit eden veya kontrol edilemeyen kanama durumlarında, Dabigatran'ın antikoagülasyon etkisinin hızlı bir şekilde tersine çevrilmesi gerektiğinde, spesifik tersine çevirici ajan (idarucizumab) mevcuttur.¹⁰

Tablo 1: Hemorajik riski artırabilecek risk faktörleri*

Farmakodinamik ve kinetik faktörler	75 yaş ve üzeri
Dabigatran plazma seviyelerini yükselten faktörler	<p>Majör:</p> <ul style="list-style-type: none"> Orta derecede böbrek yetmezliği (30-50 mL/dk CrCL)[†] Güçlü P-gp[†] inhibitörleri (Kontrendikasyonlar bölümüne bakınız) Hafif-orta güçte P-gp inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi (örn. amiodaron, verapamil, kinidin ve tikagrelor) <p>Minör:</p> <ul style="list-style-type: none"> Düşük vücut ağırlığı (<50 kg)
Farmakodinamik etkileşimler	<ul style="list-style-type: none"> Asetilsalisilik asit ve klopidogrel gibi diğer platelet agregasyon inhibitörleri NSAİİ SSRI'lar veya SNRI'lar[†] Hemostazı bozabilecek diğer tıbbi ürünler
Özel hemorajik riskler taşıyan hastalıklar/işlemler	<ul style="list-style-type: none"> Konjenital ya da kazanılmış koagülasyon bozuklukları Trombositopeni veya fonksiyonel platelet bozuklukları Özefajit, gastrit, gastroözofagiyal reflü Yakın tarihteki biyopsi, majör travma Bakteriyel endokardit

* Doz azaltımı gereken özel hasta popülasyonları için Dozlama bölümüne bakınız.

[†] CrCL: Kreatinin klirensi; P-gp: P-glikoprotein; ICH: kafa içi kanama; SSRI'lar: seçici serotonin geri alım inhibitörleri; SNRI'lar: serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri.

PERİOPERATİF YÖNETİM

Cerrahi ve girişimler

Cerrahi veya invaziv prosedürler geçiren Dabigatran Eteksilat hastalarında kanama riski yüksektir. Bu nedenle cerrahi müdahaleler Dabigatran Eteksilat'ın geçici olarak kesilmesini gerektirebilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda Dabigatran'ın klirensi daha uzun sürebilir. Herhangi bir prosedürden önce bu göz önünde bulundurulmalıdır. Lütfen ayrıca sayfa 8'deki "POTANSİYEL OLARAK DAHA YÜKSEK KANAMA RİSKİ TAŞIYAN ÖZEL HASTA POPÜLASYONLARI" bölümüne bakınız.

Acil cerrahi veya zorunlu prosedürler

Dabigatran Eteksilat geçici olarak kesilmelidir. Dabigatran'ın antikoagülasyon etkisinin hızlı bir şekilde tersine çevrilmesi gerektiğinde, Dabigatran Eteksilat'a özgü tersine çevirici ajan (idarucizumab) mevcuttur.¹⁰

Dabigatran tedavisini tersine çevirmek, hastaları altta yatan hastalıklarının trombotik riskine maruz bırakır. Dabigatran Eteksilat tedavisi, hasta klinik olarak stabil ise ve yeterli hemostaz sağlanmışsa, idarucizumab uygulamasından 24 saat sonra yeniden başlatılabilir.

Subakut cerrahi/girişimler

Dabigatran Eteksilat geçici olarak kesilmelidir. Cerrahi/girişim mümkünse son dozdan en az 12 saat sonrasında kadar ertelenmelidir. Cerrahi ertelenemiyorsa kanama riski artabilir. Girişimin aciliyeti ile birlikte kanama riski de tartışılmalıdır (kardiyoversiyon için yukarıya bakınız).

Elektif cerrahi

Dabigatran Eteksilat eğer mümkünse invaziv veya cerrahi prosedürlerden en az 24 saat öncesinde sonlandırılmalıdır. Daha yüksek kanama riski olan hastalarda veya tam bir hemostaza ihtiyaç duyulabilecek majör cerrahilerde Dabigatran Eteksilat'a cerrahiden 2-4 gün önce son verilmesi düşünülmelidir. Tedaviyi sonlandırma kuralları için Tablo 2'ye bakınız.

Tablo 2: İnvaziv veya cerrahi prosedürlerden önce sonlandırma kuralları

Renal fonksiyon (CrCL mL/dak.)	Tahmini yarılanma ömrü (saat)	Elektif cerrahiden önce Dabigatran Eteksilat tedavisinin durdurulması	
		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

Travmatik veya tekrarlayan ponksiyon durumlarında ve uzun süreli epidural kateter kullanımı halinde spinal veya epidural hematoma riski artabilir. Bir kateterin çıkarılmasından sonra, ilk Dabigatran Eteksilat dozunun uygulanmasından önce en az 2 saatlik bir zamanın geçmesi gereklidir. Bu hastalar spinal ya da epidural hematoma'nın nörolojik bulgu ve semptomlarına yönelik sıkı bir gözlem altında tutulmalıdır.

KOAGÜLASYON TESTLERİ VE YORUMLANMASI³

Dabigatran Eteksilat tedavisi rutin klinik izleme gerektirmez.^{4,5}

Aşırı dozdan şüphelenilen durumlarda veya acil servislerde ya da cerrahiden önce Dabigatran Eteksilat ile tedavi edilen hastalarda antikoagülasyon durumunun değerlendirilmesi tavsiye edilebilir. Mevcut test yöntemleri aşağıda açıklanmıştır. Daha fazla ayrıntı için Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

- **Uluslararası Normalizasyon Oranı (INR)**

Dabigatran Eteksilat kullanan hastalarda INR testi güvenilir değildir ve yapılmamalıdır.

- **Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)**

aPTT testi, antikoagülasyon durumu için yaklaşık bir gösterge sağlar ancak antikoagülan etkisinin kesin ölçümü için uygun değildir.

- **Dilüe Trombin Zamanı (dTT), Trombin Zamanı (TT), Ekarin Pıhtılaşma Zamanı (ECT)**

Plazma Dabigatran konsantrasyonu ile antikoagülan etkinin derecesi arasında yakın bir ilişki vardır.¹⁻³ Dabigatran plazma konsantrasyonlarının kantitatif ölçümü için, dTT'ye dayalı birkaç Dabigatran kalibre tayin geliştirilmiştir.⁶⁻⁹ **Bir sonraki tıbbi ürün alımından önce >200 ng/mL Dabigatran plazma konsantrasyonu plazma seviyesi**, daha yüksek kanama riski ile ilişkilendirilebilir.^{1,2} Normal bir dTT ölçümü, Dabigatran'ın klinik olarak anlamlı antikoagülan etkisinin olmadığını gösterir. TT ve ECT yararlı bilgiler sağlayabilir, ancak bu testler standardize edilmemiştir

Tablo 3: Artmış kanama riski ile ilişkili olabilecek, dip noktasındaki (yani bir sonraki tıbbi ürün alımından önce) koagülasyon testi eşikleri.^{1,2} Not: Cerrahiden sonraki ilk 2-3 gün içinde test sonuçları daha fazla değişkenlik gösterebilir, bu nedenle sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.^{3,4}

Test (dip değer)	
dTT [ng/mL]	>200
ECT [x-kat normalin üst limiti]	>3
aPTT [x-kat normalin üst limiti]	>2
INR	Yapılmamalıdır

Zaman noktası: Antikoagülan parametreleri, kan örneğinin alındığı zamana ve önceki dozun verildiği zamana bağlıdır. Dabigatran Eteksilat uygulamasından 2 saat sonra (~tepe seviyesi) alınan bir kan numunesi, aynı dozun uygulanmasından 10-16 saat sonra (dip seviye) alınan bir kan numunesine kıyasla tüm pıhtılaşma testlerinde farklı (daha yüksek) değerler gösterecektir.



DOZ AŞIMI¹⁻³

Doz aşımı şüphesi durumunda, koagülasyon testleri koagülasyon durumunun değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Aşırı antikoagülasyon, Dabigatran Eteksilat'ın kesilmesini gerektirebilir. Dabigatran ağırlıklı olarak böbrek yoluyla atıldığından, yeterli diürez sağlanmalıdır. Protein bağlanması düşük olduğundan Dabigatran diyaliz edilebilir; ancak bu yaklaşımın kullanımı konusunda sınırlı klinik deneyim bulunmaktadır. Dabigatran Eteksilat doz aşımı kanamaya neden olabilir. Hemorajik komplikasyonlar durumunda tedavi kesilmeli ve kanamanın kaynağı araştırılmalıdır (bkz. bölüm Kanama komplikasyonlarının yönetimi). Dabigatran'ın absorpsiyonunu azaltmak için oral aktif kömür uygulaması gibi genel destekleyici önlemler düşünülebilir.



KANAMA KOMPLİKASYONLARININ YÖNETİMİ^{1-3,10}

Dabigatran Eteksilat'ın antikoagülan etkisinin hızlı bir şekilde geri döndürülmesinin gerekli olduğu durumlar için (hayatı tehdit eden veya kontrol edilemeyen kanamalar veya acil cerrahi/zorunlu prosedürler için) spesifik bir tersine çevirici ajan (idarucizumab) mevcuttur.

Klinik duruma bağlı olarak uygun standart tedavi, örneğin cerrahi hemostaz ve kan hacmi replasmanı yapılmalıdır. Trombositopeninin mevcut olduğu veya uzun etkili antiplatalet tıbbi ürünlerin kullanıldığı durumlarda taze tam kan, taze donmuş plazma ve/veya platalet konsantrelerinin kullanılması düşünülebilir. Koagülasyon faktörü konsantreleri (aktive veya aktive olmayan) veya rekombinant Faktör VIIa da değerlendirilebilir. Ancak klinik veriler çok sınırlıdır.

Referanslar

1. Boehringer Ingelheim, Pradaxa 150 mg sert kapsül Kısa Ürün Bilgisi.
2. Boehringer Ingelheim, Pradaxa 110 mg sert kapsül Kısa Ürün Bilgisi.
3. van Ryn J et al. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116–1127.
4. Liesenfeld K-H et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527–537.
5. Stangier J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303.
6. Hemoclot® trombin inhibitörü tahlili (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France). www.clottingtesting.com.
7. HemosL® tahlili (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com.
8. Technoclot DTI Dabigatran tayini (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). www.technoclone.com.
9. INNOVANCE® DTI tahlili (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany). <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>.
10. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373:511–20.



PRADAXA® , Boehringer Ingelheim Pharma GmbH ve Co. KG'nin tescilli ticari markasıdır ve lisans altında kullanılmaktadır.