

ВОДИЧ ЗА ПРЕПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОТ PRADAXA® (dabigatran etexilate)

Верзија бр. 20



Boehringer
Ingelheim

Датум на ревизија на текстот:

Јануари, 2021.

Препораките кои се наоѓаат во овој водич се однесуваат на примена на лекот Pradaxa® само во индикација примарна превенција на ВТЕ со дозирање еднаш на ден.

Овој водич дава препораки за примена на лекот Pradaxa® со цел ризикот од крварење да се сведе на минимум

- Индикации
- Контраиндикации
- Периоперативно згрижување
- Дозирање
- Посебни групи на пациенти со потенцијално зголемен ризик од крварење
- Тестови на коагулација и нивно толкување
- Предозирање
- Згрижување при компликацијата крварење
- Pradaxa® Картица за пациенти со предупредувања и совети



За целосни информации
се молиме да ги прочитате
Збирниот извештај за особените
на лекот Pradaxa® (СмПЦ)¹.

Индикации

- Примарна превенција на венска тромбоемболија кај возрасни пациенти кои биле подложени на елективен оперативен зафат на тотална замена на колк или тотална замена на колено.

Контраиндикации

- Пречувствителност кон активната супстанција или на било која од помошните супстанции на лекот
- Пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција ($CrCl < 30 \text{ mL/min}$)
- Активно, клинички значајно крварење
- Лезија или состојба која се смета за значаен ризик фактор за поголемо крварење. Ова може да се однесува на:
 - актуелни или до неодамнешни гастроинтестинални улцерации
 - присуство на малигни неоплазми со висок ризик од крварење
 - мозочна повреда или повреда на 'рбетниот мозок од неодамна
 - неодамнешна хируршка интервенција на мозокот, 'рбетниот мозок или очите
 - неодамнешна интракранијална хеморагија
 - присуство на езофагеални варикози или сомнение за нивно постоење
 - артериовенски малформации
 - васкуларни анеуризми или поголеми интраспинални или интрацеребрални васкуларни абнормалности
- Истовремена терапија со други антикоагуланси пр.:
 - нефракциониран хепарин (НФХ)
 - нискомолекуларен хепарин (еноксапарин, далтепарин итн.)
 - деривати на хепарин (фондапаринукс итн.)
 - перорални антикоагуланси (варфарин, ривроксабан, апиксабан итн.)со исклучок при специфични услови. Тоа е при промена од една на друга антикоагулантна терапија или кога НФХ се применува во доза која е неопходна за одржување на проодноста на централниот венски или артериски катетер или кога НФХ се даваат во тек на катетарска аблација кај атријална фибрилација



- Хепатална инсуфициенција или заболување на хепарот кое се очекува да има влијание врз преживувањето на пациентот
- Истовремен третман со следните јаки P-гр инхибитори: системски кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и фиксна комбинација глекапревир/пибрентасвир
- Присуство на вештачки срцеви залистоци каде е потребна антикоагулантна терапија

Дозирање¹

	Почеток на терапијата на денот на хируршкиот зафат 1- 4 часа по завршување на хируршкиот зафат	Доза на одржување почнувајќи од првиот ден по хируршкиот зафат	Траење на примена на дозата на одржување
Примарна превенција на венска тромбоемболија кај возрасни пациенти по елективен хируршки зафат на тотална замена на колк	една капсула од лекот Pradaxa® од	220 mg од лекот Pradaxa® еднаш на ден со земање на 2 капсули од 110 mg	10 дена
Примарна превенција на венска тромбоемболија кај возрасни пациенти по елективен хируршки зафат на тотална замена на колк	Pradaxa® од 110 mg	од 110 mg	28-35 дена

Напомена: Ако не е постигната хемостаза, почетокот на терапијата треба да се одложи. Ако терапијата не почне на ден на операцијата, тогаш треба да се започне со 2 капсули еднаш на ден.



Намалување на дозата

	Почеток на терапијата на денот на хируршкиот зафат 1-4 часа по завршување на хируршкиот зафат	Доза на одржување почнувајќи од првиот ден по хируршкиот зафат	Траење на примена на дозата на одржување
Пациенти со умерено оштетување на бубрезите (клиренс на креатинин, CrCL 30 50 mL/min)	една капсула од лекот Pradaxa® од 75 mg	150 mg од лекот Pradaxa® еднаш на ден со земање на 2 капсули од 75 mg	10 дена (тотална замена на колено) или 28-35 дена (тотална замена на колк)
Пациенти кои истовремено примаат верапамил, амиодарон, кинидин			
Пациенти на возраст од 75 години или постари			

Кај пациентите со умерена бубрежна инсуфициенција кои примаат истовремено и верапамил, дозата на Pradaxa® треба да се намали на 75 mg еднаш на ден.

Препораки за проценка на бубрежната функција кај сите пациенти

- Бубрежната функција треба да се процени со одредување на клиренсот на креатинин (CrCL) со помош на методата Cockcroft-Gault* пред отпочнувањето на третманот со лекот за да се исклучат пациентите со тешко оштетување на бубрезите (на пр. CrCL < 30 mL/min).
- Бубрежната функција треба исто така да се процени и кога постои сомневање за намалена бубрежна функција во тек на терапијата (пр. хиповолемија, дехидратација, истовремена употреба на одредени лекови).



*** Cockcroft-Gault-ова формула:**

За креатинин во mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{старост [години]}) \times \text{тежина [kg]} \times 0,85 \text{ за жени}}{72 \times \text{концентрација на креатинин во серумот [mg/dL]}}$$

За креатинин во $\mu\text{mol/L}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{старост [години]}) \times \text{тежина [kg]} \times 0,85 \text{ за жени}}{\text{концентрација на креатинин во серумот [\mu\text{mol/L}]}}$$

Промена на терапијата

Промена од терапија со лекот Pradaxa® на парентерален антикоагуланс

Се препорачува да се почека 12 часа по земање на последната доза пред промена од лекот Pradaxa® на парентерален антикоагуланс.

Промена од терапија со парентерален антикоагуланс на терапија со лекот Pradaxa®

Да се прекине со терапијата со парентерален антикоагуланс и да се почне со терапија со лекот Pradaxa® 0-2 часа пред времето кога би требало да се даде следната доза на алтернативната терапија или во моментот на прекилот во случај на континуирана терапија (на пр. интравенски нефракциониран хепарин (НФХ)).

Начин на употреба

Лекот Pradaxa® е наменет за перорална употреба.

- Капсулата може да се зема со или без храна. Капсулата од лекот Pradaxa® треба да се проголта цела, со чаша вода, со што ќе се осигура нејзиното доспевање до желудникот.
- На пациентите треба да им се каже да не ја кршат, да не ја цвакаат и да не ги празнат пелетите од капсулата затоа што тоа може да го зголеми ризикот од крварење.



Посебни групи на пациенти со потенцијално зголемен ризик од крварење

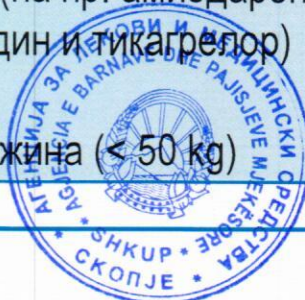
Пациентите со зголемен ризик од крварење (види Табела 1) треба внимателно да се мониторираат, да се бараат знаци за крварење или анемија, посебно ако постојат здружени фактори на ризик. Необјаснив пад на нивото на хемоглобин и/или хематокритот или крвниот притисок треба да Ве поведе да го барате местото на крварење. Тестовите на коагулацијата (види „Тестови на коагулација и нивно толкување“) можат да помогнат да се идентификуваат пациентите со зголемен ризик од крварење предизвикано од преголема експозиција кон дабигатран.

Доколку се појави значајно крварење, потребно е да се прекине лечењето.

Во состојби кои се животозагрозувачки или при неконтролирано крварење, кога е потребно брзо поништување на антикоагулантното дејство на дабигатран, достапен е специфичен антагонист (Praxbind®, idarucizumab).

Табела 1: Фактори на ризик кои може да го зголемат ризикот од крварење*

Фармакодинамски и фармакокинетички фактори	<ul style="list-style-type: none">• Возраст ≥ 75 години
Фактори кои го зголемуваат ниво на дабигатран во плазмата	<p><u>Значајни:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Умерена бубрежна инсуфициенција ($30-50$ mL/min CrCL[†])• Истовремена употреба на Јаки Р-гр инхибитори[†] (види дел Контраиндикации)• Истовремена употреба на благи до умерени Р-гр инхибитори (на пр. амиодарон, верапамил, кинидин и тикагрелор) <p><u>Помалку значајни:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Ниска телесна тежина (< 50 kg)



Фармакодинамски интеракции	<ul style="list-style-type: none"> • АСК и други инхибитори на агрегација на тромбоцити како што е клопидогрел • НСАИЛ • SSRI или SNRI[†] • Други агенси кои можат негативно да влијаат на хемостазата
Заболувања / процедури со посебен ризик од хеморагии	<ul style="list-style-type: none"> • Конгенитални или стекнати коагулациони пореметувања • Тромбоцитопенија или функционален дефект на тромбоцитите • Езофагитис, гастритис или гастроезофагеален рефлукс • Неодамнешна биопсија или голема траума • Бактериски ендокардитис

* За посебни групи на пациенти кај кои е потребно намалување на дозата, види дел “Дозирање”

[†] CrCL: клиренс на креатинин; P-гр: P-гликопротеин; SSRI: Селективни инхибитори за повторно превземање на серотонин ; SNRI: селективни инхибитори за повторно превземање на серотонин и норепинефрин

Периоперативно згрижување

Оперативни зафати и интервенции:

Пациентите кои го употребуваат лекот Pradaxa[®] и кои подлежат на оперативен зафат или инвазивни процедури, имаат зголемен ризик од крварење. Поради тоа, при хируршки интервенции може да е потребно привремено прекинување на терапијата со лекот Pradaxa[®].

Клиренсот на дабигатран кај пациенти со бубрежна инсуфициенција може да е продолжен. Ова треба да се има предвид пред било какви процедури.



Итни оперативни зафати или итни процедури

Потребно е привремено прекинување на примената на лекот Pradaxa®. Во случаи кога е потребно брзо поништување на антикоагулантното дејство, достапен е специфичен антагонист за лекот Pradaxa® (Praxbind®, идаруцизумаб).

Со поништување на терапијата со дабигатран пациентите се изложуваат на ризик од тромбоза поради нивната основна болест. Терапијата со лекот Pradaxa® може повторно да се започне 24 часа по примената на лекот Praxbind® (идаруцизумаб), ако пациентот е клинички стабилен и ако е постигната соодветна хемостаза.

Субкутани оперативни зафати/ интервенции

Потребно е привремено прекинување на примената на лекот Pradaxa®. Потребно е, доколку постои можност да се одложи оперативниот зафат/интервенција, за најмалку 12 часа после последната доза. Ако не може да се одложи оперативниот зафат, може да се зголеми ризикот од крварење. Потребно е да се процени ризикот од крварење во однос на итноста на интервенцијата.

Елективен оперативен зафат

Доколку постои можност, примената на лекот Pradaxa® треба да се прекине најмалку 24 часа пред инвазивни или хируршки постапки. Кај пациенти со зголемен ризик од крварење или во случај на голем оперативан зафат при кој може да биде потребна потполна хемостаза, треба да се разгледа можноста за прекинување на примената на лекот Pradaxa® 2 - 4 дена пред оперативниот зафат. За правилата на прекин на терапијата види табела 2.



Табела 2: Правила за прекин на терапијата пред хируршки или инвазивни процедури.

Употребата на лекот Pradaxa® треба да се прекине пред елективен оперативен зафат			
Бубрежна функција (CrCL u mL/min)	Пресметан полуживот (часови)	Висок ризик од крварење или голем оперативен зафат	
		Стандарден ризик	Стандарден ризик
≥ 80	~13	2 дена пред	24 часа пред
≥ 50 - < 80	~15	2-3 дена пред	1-2 дена пред
≥ 30 - < 50	~18	4 дена пред	2-3 дена пред (> 48 часа)

Спинална анестезија / епидурална анестезија / лумбална пункција

Ризикот од спинален или епидурален хематом може да е покачен во случај на трауматско или повторувано боцкање и при пролонгирана употреба на епидурални катетри. По отстранувањето на катетрите, потребно е да помине интервал од најмалку 2 часа пред администрацијата на првата доза на лекот Pradaxa®. Кај овие пациенти има потреба од почеста опсервација за појава на невролошки знаци и симптоми на спинален или епидурален хематом.

Тестови на коагулација и нивно толкување

Терапијата со лекот Pradaxa® не бара рутинско клиничко следење^{3,4}. Во случај на сомневање за предозирање, како и кај пациенти од итна медицинска помош, а се лечат со лекот Pradaxa®, се препорачува проценка на нивниот антикоагулантен статус.

- **Интернационален нормализиран сооднос (INR)**

INR тестот е несигурен кај пациенти кои го примаат лекот Pradaxa® и не треба да се работи



- **Активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTT)**
aPTT тестот е показател на антикоагулантниот статус, но има ограничена сензитивност и не е адекватен за прецизно мерење на антикоагулантното дејство.
- **Разблажено тромбинско време (dTT), Тромбинско време (TT), Екаринско време на коагулација (ECT)**
Постои јасна корелација помеѓу плазматските концентрации на дабигатран и степенот на антикоагулантниот ефект.^{1,2} За квантитативно мерење на концентрацијата на дабигатран во плазмата постојат неколку тестови кои се засноваат на одредување на вредностите на (dTT).⁵⁻⁸ Вредност на разблажено тромбинско време (dTT) > 67 ng/mL концентрација на дабигатран во плазмата пред земање на следната доза од лекот може да биде поврзана со зголемен ризик од крварење¹. Нормален резултат од мерењето со dTT укажува дека дабигатран нема клинички значајно антикоагулантно дејство. TT и ECT може да дадат корисни информации, но овие тестови не се стандардизирани.

Табела 3: Гранични вредности на тестови на коагулација на крај на интервалот на дозирање (на пр. пред земање на следната доза на лекот Pradaxa®) кои можат да бидат поврзани со зголемен ризик од крварење. Ве молиме за посебно внимание: во првите 2-3 дена после оперативниот зафат може да се добијат лажно зголемени вредности.^{2,3}

Тест (на крај на интервалот на дозирање)	
dTT [ng/mL]	> 67
ECT [x - пати зголемени вредности над нормалните]	Нема податоци
aPTT [x - пати зголемени вредности над нормалните]	> 1,3
INR	Не треба да се работи

*ECT не е мерен кај пациенти лечени за превенција на ВТЕ после операција на колк или колено со 220 mg од лекот Pradaxa® еднаш на ден.

Време на земање на крв: антикоагулантните параметри зависат од времето кога е земен примерокот на крв во однос на времето кога е земена предходната доза на лекот. Примерок на крв земен 2 часа после примената на лекот Pradaxa® (максимална концентрација) ќе има различен резултат (повисоки вредности) во сите тестови на коагулација

во однос на примерок на крв земен 20-28 часа (вредности при крај на дозирањето) после примена на истата доза на лек.

Предозирање¹⁻²

Во случај на сомневање за предозирање, коагулационите тестови може да помогнат за да се одреди ризикот од крварење. Прекумерната инхибиција на коагулација може да бара прекин на терапијата со лекот Pradaxa®. Со оглед на тоа дека дабигатран се излучува воглавно преку бубрезите, мора да се одржува адекватна диуреза. Со оглед на тоа дека врзувањето за протеините е мало, дабигатран може да биде дијализиран; постои ограничено клиничко искуство за да се прикаже користа од овој пристап во клиничките испитувања.

При предозирање со лекот Pradaxa® може да дојде до крварење. Во случај на хеморагични компликации, терапијата мора да прекине и да се најде изворот на крварењето (види дел Згрижување при компликацијата крварење). Може да се земе предвид отпочнување на соодветни мерки како што е орална примена на активен јаглен за да ја намали апсорпцијата на дабигатран.

Згрижување при компликацијата крварење^{1,2,9}

Во ситуации кога е потребно брзо поништување на антикоагулантното дејство на лекот Pradaxa® (животно загрозувачко или неконтролирано крварење, итни оперативни зафати или итни процедури) достапен е специфичен антагонист на дабигатран (Praxbind®, идаруцизумаб).

Во зависност од клиничката состојба, треба да се земе предвид отпочнување на соодветен третман, на пр. хируршка хемостаза или трансфузија на изгубената крв. Во предвид се зема примена на свежа полна крв или свежа смрзната плазма и/или концентрат на тромбоцити во случаи во кои постои тромбоцитопенија или ако се користени антитромбоцитни агенси со долго дејство.

Може да се земат предвид концентрати на фактори на коагулација (активирани и неактивирани) или рекомбинантен фактор VIIa. Меѓутоа клиничките податоци се многу ограничени.

Pradaxa® Картица за пациенти со предупредувања и совети

Pradaxa® Картица за пациенти со предупредувања е достапна во пакувањето на лекот. Пациентите треба да се советуваат секогаш со себе да ја носат картицата за пациенти со предупредувања и да ја покажат доколку разговараат со здравствен работник. Пациентите треба да се советуваат да се придржуваат на упатството, да бидат информирани за знаците на крварење и кога е потребно да побараат медицинска помош.

Пријавување на сомневање на несакани дејства

Пријавување на секое сомневање за несакано дејство после добивање на одобрение за ставање на готов лек во промет, е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



Референци:

1. Pradaxa[®], Збирен извештај за особините на лекот, ЗЕГИН ДОО Скопје
2. van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103:1116–1127.
3. Liesenfeld K-H et al. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527–537.
4. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292–303.
5. Hemoclot[®] thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France).
www.clottingtesting.com
6. HemosIL[®] assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain).
www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot[®] DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria).
<http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE[®] DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany)
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. NEJM 2015; 373: 511-20





Pradaxa® е заштитен знак на компанијата Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG и може да се користи само со одобрение.



Boehringer
Ingelheim

