

**ВОДИЧ ЗА  
ПРЕПИШУВАЊЕ НА  
ЛЕКОТ PRADAXA®  
(dabigatran etexilate)**



Датум на ревизија на текстот:

**Препораките кои се наоѓаат во овој водич се однесуваат на примена на лекот Pradaxa® во индикација:**

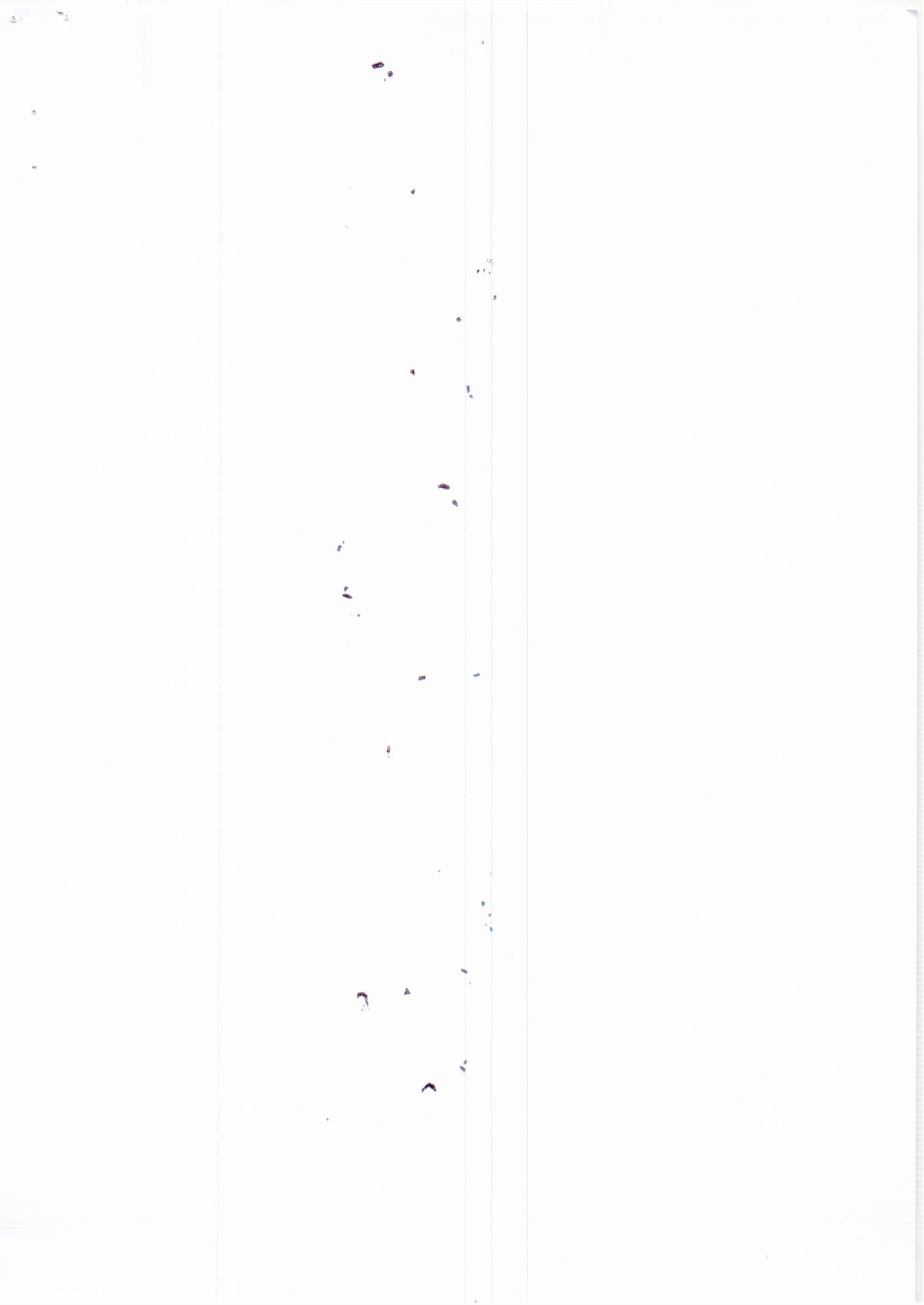
- превенција на мозочен удар кај атријална фибрилација.
- лечење на длабока венска тромбоза (ДВТ) и белодробна емболија (БЕ) и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ кај возрасни пациенти (ДВТ/БЕ).

**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 Ве молиме да го прочитате Збирниот извештај за особините на лекот Pradaxa® (СмПЦ)<sup>1</sup>.





## Индикации

- Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација со еден или повеќе ризик фактори (превенција на мозочен удар и системска емболија кај атријална фибрилација) како што се претходен мозочен удар или транзиторен исхемичен напад (ТИН); возраст  $\geq 75$  години; срцева инсуфициенција (NYHA Класа 2); дијабетес мелитус; хипертензија.
- Лечење на длабока венска тромбоза (ДВТ) и белодробна емболија (БЕ) и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ кај возрасни пациенти (ДВТ/БЕ).

## Контраиндикации

- Пречувствителност на активната супстанција или на било која од помошните состојки на лекот
- Пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (CrCl  $< 30$  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 однеодамна
  - 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 (фондепаринукс итн.)
- перорални антикоагуланси (варфарин, ривроксабан, аликсабан итн.) со исклучок во специфични услови. Тоа е при префрлање од една на друга антикоагулантна терапија, 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 Р-гр инхибитори: системски кетоконазол, циклоспорин, итраконазол и дронедазон
- Присуство на вештачки срцеви залистоци каде е потребна антикоагулантна терапија

#### Дозирање<sup>1</sup>

	Препорачана доза
Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со НВАФ и со еден или повеќе ризик фактори (превенција на МУ и СЕ кај АФ)	300 mg од лекот Pradaxa® во облик на една капсула од 150 mg два пати на ден
Лечење на длабока венска тромбоза (ДВТ) и белодробна емболија (БЕ) и превенција на рекурентна ДВТ и БЕ кај возрасни (ДВТ/БЕ)	300 mg од лекот Pradaxa® во облик на една капсула од 150 mg два пати на ден по терапија со парентерален антикоагуланс во траење од најмалку 5 дена



### Намалување на дозата

	Препорачана доза
<b>Препорачано намалување на дозата</b>	
Пациенти на возраст $\geq 80$ години Пациенти кои истовремено примаат верапамил	Дневна доза од лекот Pradaxa® од 220 mg земена во облик на една капсула од 110 mg два пати на ден
<b>Да се размисли за намалување на дозата</b>	
Пациенти помеѓу 75-80 години Пациенти со умерено оштетување на бубрезите (CrCL 30-50 mL/min) Пациенти со гастритис, езофагитис или гастроэзофагеален рефлукс Други пациенти со зголемен ризик од крварење	Дневна доза од лекот Pradaxa® од 300 mg или 220 mg се одредува на основа на индивидуална проценка на ризикот од тромбоемболија и крварење

### Времетраење на употребата

Индикација	Времетраење на употребата
Превенција на МУ и СЕ кај АФ ДВТ/БЕ	Терапијата треба да биде долготрајна.  Времетраењето на терапијата мора да се прилагоди на индивидуалните потреби по внимателна проценка на користа од лечењето во однос на ризикот од крварење. Кратко траење на терапијата (најмалку 3 месеци) треба да се одреди на основа на минливите фактори на ризик (на пр. од неодамна хируршки зафат, траума, имобилизација), а подолго траење треба да се одреди според трајните фактори на ризик или ако станува збор за идиопатска ДВТ или БЕ.

5



### 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 Pradaxa® 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 или оштетување на бубрезите во тек на терапијата (пр. хиповолемија, дехидратација, истовремена употреба на одредени лекови).
- Кај постари пациенти (>75 години) или пациенти со оштетување на бубрезите, бубрежната функција треба да се проценува најмалку еднаш годишно.

#### \* 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 прекинот во случај на континуирана терапија (на пр. интравенски нефракциониран хепарин (НФХ)).



### **Промена од терапија со лекот Pradaxa® на антагонисти на витамин К (ВКА)**

Прилагодувањето на времето на отпочнување на ВКА врз основа на клиренсот на креатинин на следниот начин:

- CrCL  $\geq 50$  mL/min, да се започне со ВКА 3 дена пред прекилот на лекот Pradaxa®
- CrCL  $\geq 30$ - $< 50$  mL/min, да се започне со ВКА 2 дена пред прекилот на лекот Pradaxa®

Со оглед на тоа дека Pradaxa® може да влијае на вредностите на Интернационален нормализиран сооднос (INR), INR тестот подобро ќе го прикаже ефектот на ВКА само доколку два дена порано се прекине со терапијата со лекот Pradaxa®. До тогаш, е потребно внимание во интерпретацијата на INR вредностите.

### **Промена од ВКА на лекот Pradaxa®**

Примената на ВКА треба да се прекине: Pradaxa® може да се даде кога вредностите на Интернационален нормализиран сооднос (INR) се  $< 2,0$ .

### **Кардиоверзија**

Пациентите со невалвуларна атријална фибрилација кои се лечат со лекот Pradaxa® поради превенција на мозочен удар и системска емболија може да останат на терапија со лекот Pradaxa® и додека се на кардиоверзија.

### **Катетарска аблација кај атријална фибрилација**

Катетарската аблација може да се спроведе во превенција на МУ и СЕ кај АФ кај пациенти кои се лечат со лекот Pradaxa® 150 mg два пати на ден. Терапијата со лекот Pradaxa® не треба да се прекинува. Нема доволно податоци кои се однесуваат на терапија со лекот Pradaxa® 110 mg два пати на ден.

### **Перкутана коронарна интервенција (ПКИ) со вградување на стент**

Пациентите со невалвуларна атријална фибрилација кои подлежат на зафат на ПКИ со вградување на стент можат да го примаат лекот Pradaxa® во комбинација со антитромбоцитни лекови по постигнување на хемостаза.



### 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. Подесувањето на дозата треба да биде одлука на лекарот, по разгледувањето за потенцијалната корист и ризик за секој пациент пооделно (види погоре). 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.

Кога е идентификувана преголема експозиција кон дабигатран кај пациенти со висок ризик од крварење, се препорачува намалена доза од 220 mg земена како една капсула од 110 mg два пати на ден. Кога ќе се јави клинички релевантно крварење, третманот треба да се прекине.

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"> <li>• Возраст <math>\geq 75</math> години</li> </ul>
Фактори кои го зголемуваат нивото на дабигатран во плазмата	<p><b>Значајни:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Умерена бубрежна инсуфициенција (30-50 mL/min CrCL) †</li> <li>• Истовремена употреба на Јаки P-гр инхибитори † (види дел Контраиндикации)</li> <li>• Истовремена употреба на благи до умерени P-гр инхибитори (на пр. амиодарон, верапамил и тикагрелор)</li> </ul> <p><b>Помалку значајни:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ниска телесна тежина (&lt; 50 kg)</li> </ul>
Фармакодинамски интеракции	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АСК и други инхибитори на агрегација на тромбоцити како што е клопидогрел</li> <li>• НСАИЛ</li> <li>• SSRI или SNRI†</li> <li>• Други агенси кои можат негативно да влијаат на хемостазата</li> </ul>
Заболувања / процедури со посебен ризик од хеморагии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Конгенитални или стекнати коагулациони пореметувања</li> <li>• Тромбоцитопенија или функционален дефект на тромбоцитите</li> <li>• Неодамнешна биопсија или голема траума</li> <li>• Бактериски ендокардитис</li> <li>• Езофагитис, гастритис или гастроезофагеален рефлукс</li> </ul>

\*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 примаат 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.

<i>Итни оперативни зафати или итни процедури</i>	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.
<i>Субкутани оперативни зафати/ интервенции</i>	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 (за кардиоверзија види текст горе).
<i>Елективен оперативен зафат</i>	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 оперативен 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 за 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)	Проценето полувреме на елиминација (часови)	Висок ризик од крварење или голем оперативен зафат	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<sup>3,4</sup>. 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 (ТТ), Екаринско време на коагулација (ЕСТ)

Постои јасна корелација помеѓу плазматските концентрации на дабигатран и степенот на антикоагулантниот ефект.<sup>1,2</sup> За квантитативно мерење на концентрацијата на дабигатран во плазмата постојат неколку тестови кои се засноваат на одредување на вредностите на (dTT).<sup>5-8</sup> Вредност на разблажено тромбинско време (dTT) > 200 ng/mL \* концентрација на дабигатран во плазмата пред земање на следната доза од лекот може да биде поврзана со зголемен ризик од крварење<sup>1</sup>. ТТ и ЕСТ 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.<sup>2,3</sup>**

Тест (на крај на интервалот на дозирање)	
dTT [ng/mL]	> 200
ЕСТ [x- пати зголемени вредности над нормалните]	> 3
aPTT [x- пати зголемени вредности над нормалните]	> 2
INR	Не треба да се работи

**Време на земање на крв:** антикоагулантните параметри зависат од времето кога е земен примерокот на крв во однос на времето кога е земена претходната 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 10-16 часа (вредности при крај на дозирањето) после примена на истата доза на лек.



### Предозирање<sup>1,2</sup>

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 во главно 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 во предвид отпочнување на соодветни мерки како што е орална примена на активен јаглен за да ја намали апсорпцијата на дабигатран.

### Згрижување при компликацијата крварење<sup>1,2,9</sup>

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 антиромбоцитни 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France).  
[www.clottingtesting.com](http://www.clottingtesting.com)
6. HemosIL<sup>®</sup> assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain).  
[www.instrumentationlaboratory.com](http://www.instrumentationlaboratory.com)
7. Technoclot<sup>®</sup> DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria).  
<http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE<sup>®</sup> DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany)  
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. NEJM 2015; 373: 511-20

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



