

- Wynik oznaczenia TT<sup>1</sup> za pomocą kalibrowanego testu inhibitora trombiny Hemoclot<sup>®5</sup> (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francja) odpowiadający stężeniu dabigatranu w osoczu > 67 ng/ml (w przybliżeniu > 40 s<sup>4</sup>) bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (przy dawkowaniu 220 mg jeden raz dziennie, tj. 20-24 godz. po przyjęciu poprzedniej dawki) wiąże się z wyższym ryzykiem krwawienia. Prawidłowy wynik oznaczenia TT wskazuje na brak istotnego klinicznie działania przeciwkrzepliwego dabigatranu.

Oznaczenie można wykonać w Pradze (Republika Czeska), w laboratorium szpitala Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, Czech Republic. Szczegółowe informacje o sposobie przesłania próbek oraz kosztach wykonania oznaczenia są dostępne na stronie internetowej: [www.boehringer-ingelheim.pl](http://www.boehringer-ingelheim.pl).

O możliwościach wykonywania testu w Polsce firma Boehringer Ingelheim poinformuje na swojej stronie internetowej oraz w osobnej korespondencji.

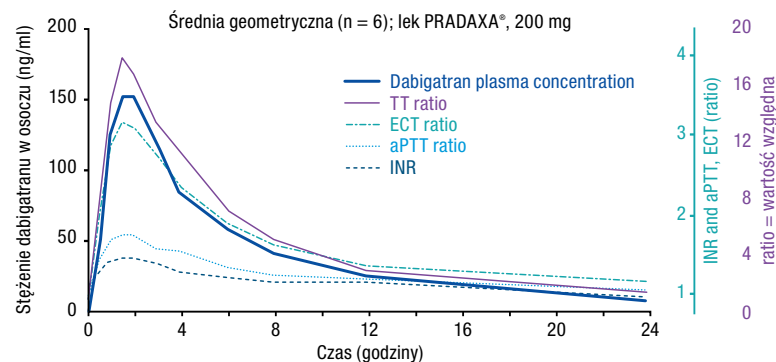
- **Ekarynowy czas krzepnięcia (ECT)** stanowi metodę bezpośredniego pomiaru aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

- Wynik ECT podwyższony około 2 razy w odniesieniu do wartości prawidłowych przed przyjęciem kolejnej dawki leku Pradaxa<sup>®</sup> wiąże się z wyższym ryzykiem krwawienia<sup>4</sup>.

- Nie zaleca się oznaczania czasu protrombinowego (INR) z uwagi na niewystarczającą czułość testu<sup>2</sup>.

- **Zależności czasowe\***: Aktywność przeciwkrzepliwą zależy od upływu czasu między pobraniem próbki krwi a podaniem ostatniej dawki leku. W próbce krwi pobranej 2 godz. po przyjęciu leku Pradaxa<sup>®</sup> (najwyższa aktywność) wyniki wszystkich badań czynności układu krzepnięcia będą wskazywać na wyższą aktywność w porównaniu do próbki pobranej 20-28 godz. (najniższa aktywność) po przyjęciu tej samej dawki leku (patrz Wykres 1, który przedstawia zależności po przyjęciu pojedynczej dawki eteksylanu dabigatranu (lek Pradaxa<sup>®</sup>)).

**Wykres 1.** Przykład korelacji pomiędzy parametrami układu krzepnięcia a klirensiem dabigatranu w dawce 200 mg. Wykres reprodukowany z publikacji nr 6



**Uwaga:** W celu oceny ryzyka krwawienia można zamiast testu inhibitora trombiny Hemoclot<sup>®</sup> kalibrowanego dla dabigatranu stosować testy jakościowe takie jak aPTT, ECT lub TT. Dla ilościowego pomiaru stężenia dabigatranu w osoczu dostępny jest tylko test inhibitora trombiny Hemoclot<sup>®</sup> kalibrowany dla dabigatranu<sup>5</sup>.

O możliwościach wykonania oznaczenia poziomu dabigatranu w osoczu, z użyciem kalibrowanego testu inhibitora trombiny Hemoclot<sup>®5</sup> (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francja) w Polsce firma Boehringer Ingelheim poinformuje na swojej stronie internetowej oraz w osobnej korespondencji.

\* Testy krzepnięcia wykonywane w dniu zabiegu mają mniejsze znaczenie, a przy interpretacji ich wyników należy zachować ostrożność.

## Zalecenia co do postępowania w przypadku przedawkowania<sup>1, 2</sup>

Stosowanie wyższych niż zalecane dawek leku Pradaxa<sup>®</sup> naraża pacjenta na podwyższone ryzyko krwawienia. Przy podejrzeniu przedawkowania badania czynności układu krzepnięcia mogą pomóc w ocenie ryzyka krwawienia. Nadmierne działanie przeciwkrzepliwie może wymagać przerwania stosowania leku Pradaxa<sup>®</sup>. Aktualnie nie jest dostępne antidotum dla dabigatranu. Ponieważ lek słabo wiąże się z białkami, może być usuwany w drodze dializy; jednak użyteczność tego sposobu postępowania znajduje ograniczone potwierdzenie w wynikach badań klinicznych. W przypadku powikłań krwotocznych należy przerwać podawanie leku i zaopatrzyć miejsce krwawienia. Ponieważ dabigatran jest wydalany głównie przez nerki, konieczne jest utrzymanie odpowiedniej diurezy. Podjęcie standardowego postępowania, np. chirurgiczne opanowanie krwawienia i przetoczenie krwi, zależy od decyzji lekarza prowadzącego leczenie<sup>1</sup>. Można rozważyć zastosowanie świeżej krwi pełnej lub osocza świeżo mrożonego. Pewne dane doświadczalne wskazują na możliwość zastosowania takich produktów jak koncentraty aktywowanego kompleksu protrombiny (np. FEIBA), rekombinowany czynnik VIIa lub koncentraty czynników krzepnięcia II, IX lub X, w celu zniesienia przeciwkrzepliwego działania dabigatranu<sup>2</sup>. Użyteczność tych metod w warunkach klinicznych nie została jak dotąd wykazana w sposób systematyczny. Należy również rozważyć podanie koncentratu płytek krwi w przypadku małopłytkowości lub długotrwałego stosowania leków przeciwplatekcyjnych. Leczenie objawowe powinno zawsze być prowadzone zgodnie z osądem lekarza.

Zalecenia przedstawione w niniejszym przewodniku odnoszą się wyłącznie do stosowania leku Pradaxa<sup>®</sup> dawkowanego **jeden raz dziennie w pierwotnej profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**.

Do zgłoszenia działania niepożądanego podczas stosowania leku Pradaxa<sup>®</sup> prosimy wykorzystać formularz zgłoszenia działania niepożądanego, który jest dostępny na stronie internetowej [www.boehringer-ingelheim.pl](http://www.boehringer-ingelheim.pl), w zakładce „Bezpieczeństwo leków” lub na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: [www.urpl.gov.pl/pl-formularze-zgloszenia-dzialania-niepozadanego](http://www.urpl.gov.pl/pl-formularze-zgloszenia-dzialania-niepozadanego).

Wypełniony formularz prosimy wysłać na adres mailowy: [drugsafetypoland.waw@boehringer-ingelheim.com](mailto:drugsafetypoland.waw@boehringer-ingelheim.com) lub faksem pod numer: (22) 699 0 668, albo pocztą na adres Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., ul. Wołoska 5, 02-675 Warszawa, lub do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych na adres: ul. Ząbkowska 41, 03-736 Warszawa, nr faksu (22) 492 13 09.

## LEK Pradaxa<sup>®</sup> – KARTA PACJENTA

Proszę przekazać pacjentowi Kartę pacjenta dla leku Pradaxa<sup>®</sup>, która zawiera informację o oznakach i objawach krwawienia oraz informuje, kiedy należy skontaktować się z lekarzem.

### Piśmiennictwo:

1. Pradaxa<sup>®</sup> Summary of Product Characteristics. Boehringer Ingelheim.
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. Boehringer Ingelheim. Data on file.
5. Hemoclot<sup>®</sup> thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). Available at [www.hyphen-biomed.com](http://www.hyphen-biomed.com).
6. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64: 292-303.

## PRZEWODNIK DLA LEKARZA

# LEK PRADAXA<sup>®</sup> W PIERWOTNEJ PROFILAKTYCE ŻYŁNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

Wybrane najważniejsze informacje dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania preparatu Pradaxa<sup>®</sup> (eteksylan dabigatranu) 110 mg lub 75 mg. Kapsułki twarde.

Zalecenia przedstawione w niniejszym przewodniku dotyczą wyłącznie stosowania leku Pradaxa<sup>®</sup> podawanego jeden raz na dobę w celu **prewencji pierwotnych żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego**.

Pełna referencyjna informacja o leku zawarta jest w dołączonej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

**Niniejszy przewodnik zawiera zalecenia dotyczące stosowania leku Pradaxa<sup>®</sup> (eteksylan dabigatranu) mające na celu zmniejszenie ryzyka krwawienia, obejmujące:**

- Dawkowanie
- Przeciwwskazania
- Szczególne grupy pacjentów
- Badania czynności układu krzepnięcia i interpretację ich wyników
- Postępowanie w przypadku przedawkowania leku



Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
ul. Wołoska 5, 02-675 Warszawa  
tel.: (22) 699 0 699, fax: (22) 699 0 698  
[www.boehringer-ingelheim.pl](http://www.boehringer-ingelheim.pl)

## Dawkowanie

- Dawka początkowa – jedna kapsułka (110 mg) doustnie w ciągu 1-4 godzin po zakończeniu zabiegu.
- Następnie 220 mg (2 kapsułki po 110 mg jeden raz dziennie) przez 10 dni (kolano) lub 28-35 dni (biodro).

**U pacjentów, u których rozważane jest stosowanie leku Pradaxa® lub preparat ten jest już stosowany, ważna jest ocena czynności nerek, ponieważ lek Pradaxa® jest wydalany niemal wyłącznie przez nerki.**

**Europejska Agencja ds. Leków (EMA) nakazuje aby:**

**przed rozpoczęciem terapii preparatem Pradaxa® ocenić czynność nerek u wszystkich pacjentów.**

- Preparat Pradaxa® jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek.**

- W trakcie leczenia należy oceniać czynność nerek w sytuacjach klinicznych, w których podejrzewa się zaburzenie czynności nerek.**

- U pacjentów w podeszłym wieku (> 75. roku życia) lub pacjentów z upośledzeniem czynności nerek czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku.**

**Zalecenia:**

- Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Pradaxa® należy ocenić czynność nerek przez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCl), aby wykluczyć z leczenia pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (tj. CrCl < 30 ml/min).

- W trakcie leczenia należy oceniać czynność nerek w pewnych stanach klinicznych, w których podejrzewa się, że czynność nerek mogła się osłabić lub pogorszyć (np. w przypadku hipowolemii, odwodnienia lub stosowania niektórych leków).

- U pacjentów powyżej 75. roku życia lub pacjentów z upośledzeniem czynności nerek, czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku.

**Szczególne grupy pacjentów wymagające zmniejszenia dawki dziennej (patrz niżej):**

- pacjenci w wieku 75 lat i starsi,
- pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min),
- pacjenci przyjmujący równocześnie werapamil, amiodaron lub chinidynę.

**Zalecenia dotyczące dawkowania w szczególnych grupach pacjentów:**

Dawka początkowa – jedna kapsułka (75 mg) doustnie w ciągu 1-4 godzin po zakończeniu operacji.

- Następnie 150 mg (2 kapsułki po 75 mg jeden raz dziennie) przez 10 dni (kolano) lub 28-35 dni (biodro).

- U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek lub przyjmujących równocześnie lek Pradaxa® i werapamil należy rozważyć zmniejszenie dawki leku Pradaxa® do 75 mg dziennie.

**Uwaga:** Jeżeli nie uzyskano hemostazy po zabiegu, rozpoczęcie leczenia należy opóźnić. Jeżeli leczenia nie rozpoczęto w dniu zabiegu, jako dawkę początkową należy zastosować 2 kapsułki jeden raz dziennie.

## Szczególne grupy pacjentów o potencjalnie wyższym ryzyku krwawienia

Pacjenci z wyższym ryzykiem krwawienia (patrz Tabela 1) wymagają starannej obserwacji klinicznej (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Badania czynności układu krzepnięcia (patrz rozdział: „Badania czynności układu krzepnięcia i interpretacja ich wyników”) mogą pomóc w identyfikacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia na skutek nadmiernej ekspozycji na dabigatran.

Jak wszystkie leki przeciwkrzepliwe, lek Pradaxa® wymaga ostrożnego stosowania u pacjentów ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko krwawienia. Podczas stosowania leku Pradaxa® mogą wystąpić krwawienia o różnej lokalizacji. W przypadku niewyjaśnionego spadku poziomu hemoglobiny i (lub) hematokrytu albo ciśnienia krwi należy poszukiwać miejsca krwawienia. Jeśli wystąpi istotne klinicznie krwawienie, leczenie należy przerwać.

W Tabeli 1\* zestawiono czynniki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia.

<b>Czynniki farmakodynamiczne i kinetyczne</b>	Wiek ≥ 75 lat
<b>Czynniki zwiększające poziom dabigatranu w osoczu</b>	Główne: <ul style="list-style-type: none"><li>Umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min)</li> <li>Równoczesne leczenie inhibitorem glikoproteiny P (amiodaron, chinidyna, werapamil)</li></ul> Inne: <ul style="list-style-type: none"><li>Niska masa ciała (&lt; 50 kg)</li></ul>
<b>Interakcje farmakodynamiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Kwas acetylosalicylowy</li> <li>NLPZ</li> <li>Klopidogrel</li></ul>

<b>Choroby/procedury związane ze szczególnym ryzykiem krwawienia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia</li> <li>Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi</li> <li>Aktywna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego</li> <li>Niedawne krwawienie do przewodu pokarmowego</li> <li>Niedawna biopsja lub poważny uraz</li> <li>Niedawny krwotok śródczaszkowy</li> <li>Zabieg chirurgiczny dotyczący mózgu, rdzenia kręgowego lub oka</li> <li>Bakteryjne zapalenie wsierdzia</li></ul>
--	--

\* Szczególne grupy pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki, przedstawiono w rozdziale „Dawkowanie”.

## Zabiegi chirurgiczne i interwencje

U pacjentów otrzymujących lek Pradaxa® ryzyko krwawienia podczas zabiegów chirurgicznych lub innych procedur inwazyjnych jest podwyższone. Interwencje chirurgiczne mogą zatem wymagać czasowego przerwania stosowania leku Pradaxa®.

## Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 ml/min).
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Zmiany narządowe wiążące się z ryzykiem krwawienia.
- Samoistne lub wywołane farmakologicznie zaburzenia hemostazy.
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie.
- Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i takrolimusem.

## Okres przedoperacyjny

Klirens dabigatranu u pacjentów z niewydolnością nerek może ulec wydłużeniu. Należy wziąć to pod uwagę przed przeprowadzeniem jakichkolwiek procedur.

W Tabeli 2 zestawiono zasady odstawiania leku przed procedurami inwazyjnymi lub zabiegami chirurgicznymi.

Czynność nerek (klirens kreatyniny w ml/min)	Szacowany okres półtrwania dabigatranu w godzinach	Odstawić dabigatran przed planowym zabiegiem:	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub poważny zabieg	Ryzyko standardowe
≥ 80	~13	2 dni przed zabiegiem	24 godziny przed zabiegiem
≥ 50 - < 80	~15	2-3 dni przed zabiegiem	1-2 dni przed zabiegiem
≥ 30 - < 50	~18	4 dni przed zabiegiem	2-3 dni przed zabiegiem (> 48 godzin)

**Pełny wykaz piśmiennictwa znajduje się na odwrocie.**

Jeżeli konieczna jest nagła interwencja, należy czasowo przerwać stosowanie leku Pradaxa®. O ile to możliwe, zabieg lub interwencję należy przeprowadzić nie wcześniej niż po 12 godzinach od przyjęcia przez pacjenta ostatniej dawki leku. Jeżeli zabiegu nie można odłożyć, ryzyko krwawienia może być podwyższone. Należy rozważyć pomiędzy koniecznością pilnej interwencji a ryzykiem krwawienia.

## Badania czynności układu krzepnięcia i interpretacja ich wyników\*<sup>2</sup>

Stosowanie leku Pradaxa®, zarówno krótko-, jak i długotrwałe, nie wiąże się z koniecznością rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi.

Ścisłe monitorowanie kliniczne (poszukiwanie objawów krwawienia lub niedokrwistości) jest zalecane przez cały okres leczenia, szczególnie gdy występują dodatkowe czynniki ryzyka krwawienia. Podczas leczenia dabigatranem krwawienie może wystąpić w każdym miejscu.

W przypadku podejrzenia zbyt silnego działania przeciwkrzepliwego u pacjentów przyjmujących lek Pradaxa® , szczególnie zgłaszających się do oddziału ratunkowego lub przed zabiegiem chirurgicznym, należy ocenić czynność układu krzepnięcia. Stwierdzono ścisłą korelację pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu a siłą działania przeciwkrzepliwego. Ryzyko krwawienia można ocenić za pomocą następujących testów (patrz Wykres 1):

- Oznaczenie **czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)** może być użyteczne przy ocenie nasilenia nadmiernego działania przeciwkrzepliwego, pomimo niższej czułości tego parametru na aktywność dabigatranu powyżej poziomu terapeutycznego<sup>1,2</sup>.

Oznaczenie to jest wykonywane rutynowo w polskich laboratoriach diagnostycznych.

**Uwaga:** W ciągu pierwszych 2-3 dni po zabiegu czas ten może być fałszywie wydłużony<sup>2,3</sup>.

- **aPTT > 45 s bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku** wiąże się z wyższym ryzykiem krwawienia<sup>4</sup>.

- Wynik oznaczenia **czasu trombinowego (TT)** zależy od zastosowanego koagulometru i partii trombiny użytej do badania. Zamiast oznaczania TT wskazane jest zatem stosowanie **kalibrowanego testu inhibitora trombiny Hemoclot®** (test TT w rozcieńczeniach) ze standardowymi stężeniami dabigatranu w celu wyliczenia stężenia dabigatranu a nie ustalenia wartości TT<sup>2</sup>.

Oznaczenie można wykonać w Pradze (Republika Czeska), w laboratorium szpitala Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, Czech Republic. Szczegółowe informacje o sposobie przesłania próbki oraz kosztach wykonania oznaczenia są dostępne na stronie internetowej: www.boehringer-ingelheim.pl.