

inhibitora trombiny Hemoclot® (test TT w rozcieńczeniach) ze standardowymi stężeniami dabigatranu w celu wyliczenia stężenia dabigatranu, a nie ustalania wartości TT².

- Wynik oznaczenia TT¹ za pomocą **kalibrowanego testu inhibitora trombiny Hemoclot®⁵** (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francja) odpowiadający **stężeniu dabigatranu w osoczu > 200 ng/ml** (w przybliżeniu > 65 s⁶) bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (przy dawkowaniu 150 mg dwa razy dziennie, tj. 10-16 godzin po przyjęciu poprzedniej dawki) wiąże się z wyższym ryzykiem krwawienia¹.

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.

- O możliwościach wykonywania testu w Polsce firma Boehringer Ingelheim poinformuje na swojej stronie internetowej oraz w osobnej korespondencji.
- Prawidłowy wynik oznaczenia TT wskazuje na brak istotnego klinicznie działania przeciwkrzepliwego dabigatranu.

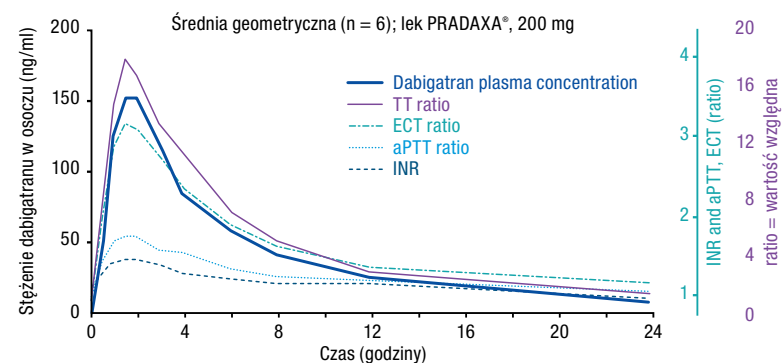
• **Ekarynowy czas krzepnięcia (ECT)** stanowi metodę bezpośredniego pomiaru aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny².

- **Wynik ECT podwyższony około 3-4 razy w odniesieniu do wartości prawidłowych przed przyjęciem kolejnej dawki** leku Pradaxa® wiąże się z wyższym ryzykiem krwawienia⁶.

• Nie zaleca się oznaczania czasu protrombinowego (INR) z uwagi na niewystarczającą czułość testu².

• **Zależności czasowe:** Aktywność przeciwkrzepliwa zależy od upływu czasu między pobraniem próbki krwi i podaniem ostatniej dawki leku. W próbce krwi pobranej 2 godziny po przyjęciu leku Pradaxa® (najwyższa aktywność) wyniki wszystkich badań czynności układu krzepnięcia będą wskazywać na wyższą aktywność w porównaniu do próbki pobranej 10-16 godzin (najniższa aktywność) po przyjęciu tej samej dawki leku (patrz Wykres 1, który przedstawia zależności po przyjęciu pojedynczej dawki eteksyłanu dabigatranu (lek Pradaxa®)).

Wykres 1. Przykład korelacji pomiędzy parametrami układu krzepnięcia a klirensiem dabigatranu w dawce 200 mg. Wykres reprodukowany z publikacji nr 7



Uwaga: W celu oceny ryzyka krwawienia można zamiast testu inhibitora trombiny Hemoclot® 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® kalibrowany dla dabigatranu⁵.

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.

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

Zalecenia co do postępowania w przypadku przedawkowania^{1,2}

Stosowanie wyższych niż zalecane dawek leku Pradaxa® 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®.

Aktualnie nie jest dostępne swoiste antidotum dla dabigatranu. Ponieważ lek słabo wiąże się z białkami, może być usuwany w drodze dializy; użyteczność tego sposobu postępowania znajduje jednak 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 leczenie¹.

Można rozważyć zastosowanie świeżej krwi pełnej lub osocza świeżo mrożonego. Pewne dane doświadczalne wskazują na możliwość zastosowania produktów takich jak koncentraty aktywowanego kompleksu protrombiny (np. FEIBA), rekombinowany czynnik VIIa lub koncentraty czynników krzepnięcia II, IX lub X, w celu zniesienia przeciwkrzepliwego działania dabigatranu².

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 przeciwplatek. Leczenie objawowe powinno zawsze być prowadzone zgodnie z osądem lekarza.

Zalecenia przedstawione w niniejszym przewodniku odnoszą się wyłącznie do stosowania leku Pradaxa® dawkowanego dwa razy dziennie w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Do zgłoszenia działania niepożądanego podczas stosowania leku Pradaxa® prosimy wykorzystać formularz zgłoszenia działania niepożądanego, który jest dostępny na stronie internetowej 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.

Wypełniony formularz prosimy wysłać na adres mailowy: 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 Działania Produktów Leczniczych na adres: ul. Żąbkowska 41, 03-736 Warszawa, nr faksu (22) 492 13 09.

LEK Pradaxa® – KARTA PACJENTA

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

Piśmiennictwo:

1. Pradaxa® 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. Canadian Product monograph. Boehringer Ingelheim, 2010.
5. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). Available at www.hyphen-biomed.com.
6. Boehringer Ingelheim. Data on file.
7. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64: 292-303.



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

PRZEWODNIK DLA LEKARZA

LEK PRADAXA® W PROFILAKTYCE UDARU MÓZGU U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Wybrane najważniejsze informacje dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania preparatu Pradaxa® (eteksyłan dabigatranu) 150 mg i 110 mg. Kapsułki twarde.

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

Zalecenia przedstawione w niniejszym przewodniku dotyczą wyłącznie stosowania leku Pradaxa® podawanego dwa razy na dobę w celu:

prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej z następujących czynników ryzyka:

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa (ang. SEE – Systemic Embolism),
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%,
- objawowa niewydolność serca, ≥ II kl. wg NYHA (New York Heart Association),
- wiek ≥ 75 lat,
- wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

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.

Niniejszy przewodnik zawiera zalecenia dotyczące stosowania leku Pradaxa® (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

Dawkowanie¹

Zalecana dawka dobowa leku Pradaxa® wynosi 300 mg lub 220 mg przyjmowana doustnie w dwóch dawkach podzielonych po 150 mg lub 110 mg, przyjmowanych doustnie dwa razy dziennie po jednej kapsułce. Leczenie powinno być przewlekłe.

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.

Grupy pacjentów wymagające zmniejszenia dawki dobowej:

- U pacjentów w wieku 80 lat i starszych dawka dobowa powinna wynosić 220 mg (dwa razy na dobę po jednej kapsułce 110 mg).

- U pacjentów w wieku 75-80 lat dzienna dawka powinna wynosić 300 mg (dwa razy na dobę po jednej kapsułce 150 mg). Dawkę 220 mg (dwa razy na dobę po jednej kapsułce 110 mg) można rozważyć w indywidualnych przypadkach, jeżeli ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych jest niskie, a ryzyko krwawienia – wysokie.

- U pacjentów przyjmujących równocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil zalecana dawka dobowa wynosi 220 mg (dwa razy na dobę po jednej kapsułce 110 mg).

- U pacjentów z zapaleniem żołądka lub przełyku albo refluksem żołądkowo-przełykowym można rozważyć stosowanie dawki 220 mg (dwa razy na dobę po jednej kapsułce 110 mg).

- U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) zalecana dawka dobowa leku Pradaxa® wynosi 300 mg (dwa razy na dobę po jednej kapsułce 150 mg).

U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia należy rozważyć zmniejszenie dawki leku Pradaxa® do 220 mg (dwa razy dziennie po jednej kapsułce 110 mg).

Stosowanie leku Pradaxa® u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) jest przeciwwskazane.

Szczególne grupy pacjentów o potencjalnie wyższym ryzyku krwawienia¹

Pacjenci z wyższym ryzykiem krwawienia (patrz Tabela 1) wymagają starannej obserwacji klinicznej (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Lekarz może podjąć decyzję o indywidualnym dostosowaniu dawki po rozważeniu możliwych korzyści i ryzyka u danego pacjenta.

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.

W przypadku stwierdzenia nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie dawki dobowej 220 mg (dwa razy dziennie po jednej kapsułce 110 mg).

Jeśli wystąpi istotne klinicznie krwawienie, leczenie należy przerwać.

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. Zalecane jest staranne monitorowanie stanu pacjenta przez cały czas leczenia, szczególnie przy współwystępowaniu kilku czynników ryzyka.

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

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

Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none">Kwas acetylosalicylowy NLPZ Klopidogrel
------------------------------	---

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

Zabiegi chirurgiczne i interwencje

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

Pełny wykaz piśmiennictwa znajduje się na odwrocie.

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)

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 ryzyko krwawienia związanego z pilną interwencją chirurgiczną.

Badania czynności układu krzepnięcia i interpretacja ich wyników²

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 z każdego miejsca w organizmie.

W przypadku podejrzenia zbyt silnego działania przeciwkrzepliwego u pacjentów przyjmujących lek Pradaxa®, szczególnie u zgłaszających się do oddziału ratunkowego lub przed zabiegiem chirurgicznym, należy ocenić czynność układu krzepnięcia. Stwierdzono ścisłą korelację pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu a siłą jego 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^{1, 2}.

Oznaczenie to jest wykonywane rutynowo w polskich laboratoriach diagnostycznych.

Uwaga: W ciągu pierwszych 2-3 dni po zabiegu chirurgicznym czas ten może być fałszywie wydłużony^{2, 3}.

- **aPTT > 80 s bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku** wiąże się z wyższym ryzykiem krwawienia^{2, 4}.

- Wynik oznaczenia **czasu trombinowego (TT)** zależy od zastosowanego koagulometru i partii trombiny użytej do badania. Zamiast oznaczania TT wskazane jest zatem stosowanie **kalibrowanego testu**