

PRZEWODNIK DLA LEKARZY PRZEPISUJĄCYCH PRODUKT LECZNICZY PRADAXA® (eteksylan dabigatranu) W PIERWOTNEJ PROFILAKTYCE ŻYŁNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

Aktualizacja: wrzesień 2019 r.; wersja 001-20- pVTEp.

Zalecenia przedstawione w niniejszym przewodniku dotyczą wyłącznie stosowania produktu leczniczego PRADAXA® podawanego jeden raz na dobę w celu prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Niniejszy przewodnik zawiera zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego PRADAXA® mające na celu zmniejszenie ryzyka krwawienia:

- Wskazania
- Przeciwwskazania
- Postępowanie okołooperacyjne
- Dawkowanie
- Szczególne grupy pacjentów o potencjalnie wyższym ryzyku krwawienia
- Badania czynności układu krzepnięcia i interpretacja wyników
- Przedawkowanie
- Postępowanie w przypadku powikłań w postaci krwawienia
- Karta pacjenta otrzymującego produkt leczniczy PRADAXA® i porady lekarskie.

Ten Przewodnik nie zastępuje Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego PRADAXA®¹.

Wskazania

Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego (prewencja pierwotna ŻChZZ).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciężka niewydolność nerek (CrCL < 30 ml/min)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiany lub stany mogące stanowić znaczący czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Wśród nich:
 - występująca obecnie lub w niedawnej przeszłości choroba wrzodowa żołądka i jelit
 - obecność nowotworów złośliwych związanych z wysokim ryzykiem krwawienia
 - niedawne urazy mózgu lub kręgosłupa
 - niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa bądź oka
 - niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy
 - rozpoznane lub podejrzewane żylaki przełyku
 - malformacje tętniczo-żylne
 - tętniaki lub poważne nieprawidłowości naczyń wewnątrzrdzeniowych lub wewnątrzmoźgowych
- Leczenie współistniejące z zastosowaniem dowolnych innych środków przeciwzakrzepowych, np.:
 - heparyny niefrakcjonowanej (ang. unfractionated heparin, UFH)
 - heparyn drobnocząsteczkowych (enoksaparyny, dalteparyny itp.)
 - pochodnych heparyny (fondaparynuksu itp.)
 - doustnych środków przeciwzakrzepowych (warfaryny, rywaroksabanu, apiksabanu itp.)z wyjątkiem szczególnych sytuacji. Dotyczą one zmiany terapii przeciwzakrzepowej, podawania UFH w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub podawania UFH podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków
- Niewydolność wątroby lub choroba wątroby mogąca mieć wpływ na przeżycie
- Leczenie współistniejące z użyciem następujących silnych inhibitorów glikoproteiny P: ogólnoustrojowe podawanie ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu, dronedaronu lub leku złożonego o ustalonej dawce zawierającego glekaprewir i pibrentaswir
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego.

Dawkowanie¹

	Rozpoczęcie leczenia w dniu zabiegu chirurgicznego w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego	Dawka podtrzymująca w pierwszym dniu po zabiegu chirurgicznym	Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą
Pacjenci po przebytej planowej aloplastyce stawu kolanowego	Jedna kapsułka PRADAXA [®] o mocy 110 mg	220 mg PRADAXA [®] raz na dobę	10 dni
Pacjenci po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego		w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg	28-35 dni

Uwaga: Jeżeli po operacji nie zostanie zapewniona hemostaza, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w dniu wykonania zabiegu chirurgicznego, należy je rozpocząć od podawania 2 kapsulek raz na dobę.

Zmniejszenie dawki

	Rozpoczęcie leczenia w dniu zabiegu chirurgicznego w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego	Dawka podtrzymująca w pierwszym dniu po zabiegu chirurgicznym	Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/min)	Jedna kapsułka PRADAXA® o mocy 75 mg	150 mg PRADAXA® raz na dobę w postaci 2 kapsulek o mocy 75 mg	10 dni (aloplastyka stawu kolanowego)
Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil, amiodaron, chinidynę			lub 28-35 dni (aloplastyka stawu biodrowego)
Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi			

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek lub przyjmujących równocześnie werapamil należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego PRADAXA® do 75 mg raz na dobę.

Zalecenia dotyczące oceny czynności nerek u wszystkich pacjentów:

- Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego PRADAXA® należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny metodą Cockcrofta-Gaulta* w celu wykluczenia pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. z klirensem kreatyniny < 30 ml/min).
- Czynność nerek należy również ocenić, gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

Wzór Cockcrofta-Gaulta*:

Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} \times 0,85 \text{ u kobiet}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dl]}}$$

Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} \times 0,85 \text{ u kobiet}}{\text{stężenie kreatyniny w osoczu [µmol/l]}}$$

Zmiana leczenia

Z produktu leczniczego PRADAXA® na środek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Przy zmianie leczenia z produktu leczniczego PRADAXA® na środek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo zalecane jest odczekanie 24 godzin.

Ze środków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt leczniczy PRADAXA®

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie eteksyłanu dabigatranu od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym czasem podania następnej dawki alternatywnego

leku lub w momencie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania heparyny niefrakcjonowanej).

Sposób podawania

Produkt PRADAXA® jest przeznaczony do stosowania doustnego.

- Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. PRADAXA® należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka.
- Nie należy łamać, rozgryzać ani wysypywać peletek z kapsułki, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

Szczególne grupy pacjentów o potencjalnie wyższym ryzyku krwawienia

Pacjenci z wyższym ryzykiem krwawienia (patrz Tabela 1) wymagają wzmożonej obserwacji w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia lub niedokrwistości, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie kilku czynników ryzyka. Niewyjaśniony spadek hemoglobiny i/lub hematokrytu lub ciśnienia krwi powinien prowadzić do poszukiwań miejsca krwawienia. Badania czynności układu krzepnięcia (patrz rozdział: „Badania czynności układu krzepnięcia i interpretacja wyników”) mogą pomóc w identyfikacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia na skutek nadmiernej ekspozycji na dabigatran.

Jeśli wystąpi istotne klinicznie krwawienie, leczenie produktem leczniczym PRADAXA® należy przerwać.

W razie zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia, w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający (PRAXBIND®, idarucyzumab)⁹.

Tabela 1: Czynniki ryzyka, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia*

Czynniki farmakodynamiczne i kinetyczne Wiek ≥ 75 lat

Czynniki zwiększające poziom dabigatranu w osoczu

Główne:

- Umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min)[†]
- Równoczesne leczenie silnym inhibitorem P-gp[†] (patrz punkt Przeciwwskazania)
- Równoczesne leczenie łagodnym do umiarkowanym inhibitorem P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor)

Dodatkowe:

- Niska masa ciała (< 50 kg)
-

Interakcje farmakodynamiczne

- Kwas acetylosalicylowy i inne inhibitory agregacji płytek takie jak kłopidogrel
 - NLPZ
 - Kłopidogrel
 - SSRI lub SNRI[†]
 - Inne produkty lecznicze mogące zaburzać hemostazę
-

Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia

- Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia
 - Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi
 - Zapalenie żołądka, zapalenie przełyku lub refluks żołądkowo-przełykowy
 - Niedawna biopsja, poważny uraz
 - Bakteryjne zapalenie wsierdzia
-

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

† CrCL: Klirens kreatyniny; P-gp: P-glikoproteina; ICH: krwawienie śródczaszkowe; SSRIs: selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; SNRIs: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny.

Postępowanie okołooperacyjne

Zabiegi chirurgiczne i interwencje:

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy PRADAXA® ryzyko krwawienia podczas zabiegów chirurgicznych lub procedur inwazyjnych jest podwyższone. Interwencje chirurgiczne mogą zatem wymagać czasowego przerwania stosowania produktu leczniczego PRADAXA®.

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

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

Należy doraźnie przerwać stosowanie produktu PRADAXA®. W przypadku, gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie produktu PRADAXA® (PRAXBIND®, idarucyzumab)[†].

Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie produktem PRADAXA® może być wznowione 24 godziny po podaniu produktu PRAXBIND® (idarucyzumab), pod warunkiem, że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Zabiegi chirurgiczne/interwencje w stanach podostrych

Należy doraźnie przerwać stosowanie produktu PRADAXA®. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić o co najmniej 12 godzin od podania ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Planowe zabiegi chirurgiczne

W miarę możliwości, stosowanie produktu PRADAXA® należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, w przypadku których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu PRADAXA® na 2-4 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Zasady przerywania stosowania patrz Tabela 2.

Tabela 2: Zasady odstawiania leku przed procedurami inwazyjnymi lub zabiegami chirurgicznymi.

Czynność nerek (CrCL w ml/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Odstawić PRADAXA® 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)

Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Ryzyko krwawików rdzeniowych lub zewnątrzoponowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz długotrwałego utrzymywania cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego

PRADAXA®. Pacjenci poddani takim zabiegom wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych krwiaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

Badania czynności układu krzepnięcia i interpretacja wyników

Stosowanie produktu leczniczego PRADAXA® nie wiąże się z koniecznością rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi^{3,4}.

Zalecana jest ocena czynności układu krzepnięcia w przypadku podejrzenia przedawkowania produktu leczniczego PRADAXA®, oraz u pacjentów, zgłaszających się do oddziału ratunkowego lub przed zabiegiem chirurgicznym.

- **Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR)**

Test INR nie jest wiarygodny u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy PRADAXA® i nie powinien być wykonywany.

- **Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)**

Test aPTT umożliwia przybliżone oznaczenie nasilenia działania przeciwzakrzepowego, jednakże nie jest właściwy do dokładnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego.

- **Czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (dTT), czas trombinowy (TT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT)**

Stwierdzono ścisłą korelację pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu a siłą działania przeciwzakrzepowego^{1,2}. Do ilościowego pomiaru stężenia dabigatranu w osoczu opracowano⁵⁻⁸ kilka kalibrowanych dla dabigatranu oznaczeń, opartych na dTT. **Wynik pomiaru stężenia dabigatranu w osoczu przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego wynoszący > 67 ng/mL może wskazywać na podwyższone ryzyko krwawienia¹. Prawdopodobny wynik dTT wskazuje na brak istotnego klinicznego działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. TT i ECT mogą dostarczyć użytecznych informacji, jednak testy te nie są standaryzowane.**

Tabela 3: Wartości progowe testów krzepliwości przy stężeniu minimalnym leku (tj. przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego), które mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Uwaga: w pierwszych 2-3 dniach po zabiegu możliwie jest wystąpienie fałszywie zawyżonych wartości^{2,3}.

Badanie (wartość dla stęż. minimalnego)

dTT (ng/mL)	> 67
ECT (x-krotność górnej granicy normy)	Brak danych*
aPTT (x-krotność górnej granicy normy)	> 1,3
INR	Nie należy wykonywać

* Nie dokonywano pomiaru ECT u pacjentów leczonych profilaktycznie przeciwko żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po zabiegu wymiany stawu biodrowego lub kolanowego z zastosowaniem dawki 220 mg produktu leczniczego PRADAXA®, stosowanego raz na dobę.

Punkt czasowy: Parametry działania przeciwzakrzepowego zależą od czasu pobrania próbki krwi oraz czasu podania ostatniej dawki. Wyniki z próbki krwi pobranej 2 godziny po przyjęciu produktu leczniczego PRADAXA® (stężenie maksymalne) będą inne (wyższe) we wszystkich testach krzepliwości w porównaniu z wynikami z próbki krwi pobranej 20-28 godzin (stężenie minimalne) po przyjęciu takiej samej dawki.

Przedawkowanie^{1,2}

Przy podejrzeniu przedawkowania pomoc w ocenie ryzyka krwawienia mogą badania czynności układu krzepnięcia. Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania stosowania produktu leczniczego PRADAXA®. Ponieważ dabigatran jest wydalany przez nerki, konieczne jest utrzymanie odpowiedniej diurezy. Stopień wiązania dabigatranu z białkami osocza jest niski, zatem może być usuwany

z organizmu w drodze dializy; jednak użyteczność tego sposobu postępowania znajduje ograniczone potwierdzenie w wynikach badań klinicznych. Przedawkowanie PRADAXA® może prowadzić do krwotoku. W przypadku powikłań krwotocznych należy przerwać podawanie leku i zaopatrzyć miejsce krwawienia (patrz punkt Postępowanie w przypadku powikłań w postaci krwawienia). Można rozważyć zastosowanie ogólnych metod wspomagających jak podanie węgla aktywnego celem zmniejszenia wchłaniania dabigatranu.

Postępowanie w przypadku powikłań w postaci krwawienia^{1,2,9}

W sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego PRADAXA® (sytuacje zagrażające życiu lub nieopanowane krwawienie, zabieg chirurgiczny w trybie nagłym/zabiegi pilne) dostępny jest swoisty czynnik odwracający (Praxbind®, idarucyzumab).

W zależności od sytuacji klinicznej należy rozważyć standardowe postępowanie, np. chirurgiczne oponowanie krwawienia i przetoczenie krwi. Można rozważyć zastosowanie świeżej krwi pełnej, osocza świeżo mrożonego i/lub koncentratów płytek krwi w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających przeciwplatekcyjnych produktów leczniczych. Można uwzględnić zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Dane kliniczne są jednak bardzo ograniczone.

Karta pacjenta otrzymującego produkt leczniczy PRADAXA® i porady lekarskie

Karta pacjenta znajduje się w opakowaniu zawierającym produkt leczniczy PRADAXA®. Pacjentów należy poinstruować, aby zawsze nosili kartę pacjenta przy sobie i okazywali ją w czasie spotkań z pracownikiem ochrony zdrowia. Pacjentów należy także pouczyć o konieczności stosowania się do zaleceń oraz nielekceważenia objawów przedmiotowych krwawień, a także opisów sytuacji, w których należy szukać pomocy lekarskiej.

Do zgłoszenia działania niepożądanego podczas stosowania produktu leczniczego PRADAXA® prosimy wykorzystać formularz zgłoszenia działania niepożądanego, który jest dostępny na stronie internetowej www.boeinger-igelheim.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: info.waw@boeinger-igelheim.com lub faksem pod numer: **(22) 699 0 668** albo pocztą na adres **Boeinger Ingelheim Sp. z o.o., ul. F. Klimczaka 1, 02-797 Warszawa** lub do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych na adres: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, nr faksu (22) 492 13 09, adres poczty elektronicznej: ndl@urpl.gov.pl.

Piśmiennictwo:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego PRADAXA®.
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® jest zarejestrowanym znakiem handlowym Boeinger Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG, wykorzystywanym na podstawie licencji.