

VODIČ ZA PROPISIVANJE LIJEKA PRADAXA® (dabigatraneteksilat)



**Boehringer
Ingelheim**

Datum revizije teksta:
decembar 2020.

Za potpune informacije molimo da
pročitajte Sažetak karakteristika
lijeka Pradaxa® (SmPC)¹.

Verzija Br. 20

**Preporuke koje se nalaze
u ovom vodiču odnose se
samo na primjenu lijeka
Pradaxa® u indikaciji:**

- prevencija moždanog udara kod atrijalne fibrilacije
- liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba (DVT/PE).

**Ovaj vodič daje preporuke
za primjenu lijeka Pradaxa®
da bi se rizik od krvarenja
sveo na minimum**

- Indikacije
- Kontraindikacije
- Perioperativno zbrinjavanje
- Doziranje
- Posebne grupe pacijenata sa potencijalno većim rizikom od krvarenja
- Testovi koagulacije i njihovo tumačenje
- Predoziranje
- Zbrinjavanje komplikacija krvarenja
- Pradaxa® Kartica za pacijenta sa upozorenjima i savjetovanje

Indikacije

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom sa jednim ili više faktora rizika (prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod atrijalne fibrilacije) kao što su prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (TIA); starost ≥ 75 godina; srčana insuficijencija (NYHA klasa ≥ 2); dijabetes melitus; hipertenzija.
- Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba (DVT/PE).

Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci lijeka
- Teška bubrežna insuficijencija (CrCl < 30 mL/min)
- Aktivno, klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje. Ovo može da se odnosi na:
 - tekuću ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju
 - prisustvo malignih neoplazmi u visokom riziku od krvarenja
 - povredu mozga ili kičmene moždine skorijeg datuma
 - nedavni hirurški zahvati na mozgu, kičmenoj moždini ili očima
 - skoriju intrakranijalnu hemoragiju
 - prisustvo ezofagealnih variksa ili sumnju na njih
 - arteriovenske malformacije
 - vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istovremena terapija ma kojim drugim antikoagulansom npr.:
 - nefrakcionisani heparin (NFH)
 - heparini niske molekulske težine (enoksaparin, dalteparin itd.)

- derivati heparina (fondaparinuks itd.)
- oralni antikoagulansi (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, itd.) izuzev u specifičnim uslovima. To su prelazak sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju, kada se NFH primjenjuje u dozi koja je neophodna za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera ili kada se NFH daje tokom kateterske ablacije atrijalne fibrilacije.
- Insuficijencija jetre ili oboljenje jetre koje može da ima uticaj na preživljavanje pacijenta
- Istovremena primjena sa sljedećim snažnim P-gp inhibitorima: sistemski primijenjenim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir.
- Pristupstvo vještačkih srčanih zalistaka kod kojih je neophodna antikoagulantna terapija

Doziranje¹

	Preporučena doza
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih osoba sa NVAF sa jednim ili više faktora rizika (prevencija MU i SE kod AF)	300 mg lijeka Pradaxa® uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dva puta dnevno
Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba (DVT/PE)	300 mg lijeka Pradaxa® uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dva puta dnevno nakon terapije parenteralnim antikoagulansom u trajanju od najmanje 5 dana

Sniženje doze

	Preporučena doza
Preporučeno sniženje doze	
Pacijetni starosti ≥ 80 godina Pacijenti koji istovremeno primaju verapamil	Dnevna doza lijeka Pradaxa [®] od 220 mg uzeta u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta dnevno
Razmotriti sniženje doze	
Pacijenti između 75 - 80 godina Pacijenti sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30 - 50 mL/min) Pacijenti sa gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom Drugi pacijenti pod povećanim rizikom od krvarenja	Dnevnu dozu lijeka Pradaxa [®] od 300 mg ili 220 mg treba odabrati na osnovu individualne procjene rizika od tromboembolije i krvarenja

Trajanje terapije

Indikacija	Trajanje terapije
Prevenција MU i SE kod AF	Terapiju treba nastaviti dugoročno.
DVT/PE	Trajanje terapije mora se prilagoditi individualnim potrebama nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na rizik od krvarenja. Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) treba odrediti na osnovu prolaznih faktora rizika (npr. nedavni hirurški zahvat, trauma, imobilizacija), a duže trajanje treba odrediti prema trajnim faktorima rizika ili da li se radi o idiopatskoj DVT ili PE.

Preporuke za procjenu bubrežne funkcije kod svih pacijenata

- Bubrežna funkcija se procjenjuje izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCL) pomoću Cockcroft-Gaultove metode* prije započinjanja terapije lijekom Pradaxa® kako bi se isključili pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (tj. CrCL < 30 mL/min).
- Bubrežnu funkciju u određenim kliničkim situacijama treba procjenjivati i kada se sumnja na slabljenje ili oštećenje bubrežne funkcije tokom terapije (npr. hipovolemija, dehidracija i pri istovremenoj primjeni određenih lijekova).
- Kod starijih pacijenata (>75 godina) ili pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega bubrežnu funkciju treba procijenjivati najmanje jednom godišnje.

* Cockcroft-Gaultova formula:

Za kreatinin u mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{starost [godine]}) \times \text{težina [kg]} (\times 0,85 \text{ za žene})}{72 \times \text{koncentracija kreatinina u serumu [mg/dL]}}$$

Za kreatinin u μmol/L:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{starost [godine]}) \times \text{težina [kg]} (\times 0,85 \text{ za žene})}{\text{koncentracija kreatinina u serumu [μmol/L]}}$$

Promjena terapije

Prelaz sa terapije lijekom Pradaxa® na parenteralne antikoagulanse

Preporučuje se da se sačeka 12 sati od uzimanja posljednje doze prije prelaza sa lijeka Pradaxa® na parenteralni antikoagulans.

Prelaz sa parenteralnog antikoagulansa na lijek Pradaxa®

Prekinuti terapiju sa parenteralnim antikoagulansom i započeti terapiju sa lijekom Pradaxa® 0-2 sata prije vremena kada treba dati sljedeću dozu druge terapije, ili u trenutku obustave u slučaju kontinuirane terapije (npr. intravenski nefrakcionisani heparin (NFH)).

Prelaz sa terapije lijekom Pradaxa® na antagoniste Vitamina K (VKA)

Podesiti vrijeme početka VKA na osnovu klirensa kreatinina, na sljedeći način:

- CrCL ≥ 50 mL/min, početi VKA 3 dana prije obustave lijeka Pradaxa®
- CrCL ≥ 30 - < 50 mL/min, početi VKA 2 dana prije obustave lijeka Pradaxa®

S obzirom da Pradaxa® može da utiče na vrijednost Internacionalnog normalizovanog koeficijenta (INR), INR test će bolje prikazati efekat VKA samo ukoliko se dva dana ranije prekine sa terapijom lijekom Pradaxa®. Do tada, vrijednosti INR testa treba tumačiti sa oprezom.

Prelaz sa VKA terapije na lijek Pradaxa®

Treba obustaviti VKA. Pradaxa® se može dati čim vrijednost internacionalnog normalizovanog koeficijenta (INR) bude $< 2,0$.

Kardioverzija

Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se liječe zbog prevencije moždanog udara i sistemske embolije mogu da ostanu na terapiji lijekom Pradaxa® i dok se podvrgavaju kardioverziji.

Kateterska ablacija kod atrijalne fibrilacije

Kateterska ablacija može se sprovesti u prevenciji MU i SE kod AF kod pacijenata koji se liječe lijekom Pradaxa® 150 mg dva puta na dan.

Terapiju lijekom Pradaxa® ne treba prekidati.

Nema dovoljno podataka koji se odnose na terapiju lijekom Pradaxa® 110 mg dva puta na dan.

Perkutana koronarna intervencija (PCI) s ugradnjom stenta

Pacijenti s nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju zahvatu PCI s ugradnjom stenta mogu da primaju lijek Pradaxa® u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima nakon što se postigne hemostaza.

Način primjene

Lijek Pradaxa® je namijenjen za oralnu primjenu.

- Kapsule se mogu uzeti sa hranom ili bez nje. Lijek Pradaxa® treba da se proguta kao cijela kapsula sa dovoljnom količinom vode, kako bi se omogućilo da lakše dospije do želuca.
- Pacijente treba uputiti da ne lome, ne žvaću kapsule, i ne prazne pelete iz kapsule jer to može povećati rizik od krvarenja.

Posebne grupe pacijenata sa potencijalno većim rizikom od krvarenja

Pacijente sa povećanim rizikom od krvarenja (vidjeti Tabelu 1) treba pratiti zbog znakova ili simptoma krvarenja ili anemije, posebno ako postoje udruženi faktori rizika. Neuobičajen pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog pritiska zahtijeva nalaženje mjesta krvarenja. O prilagođavanju doze odlučuje ljekar na osnovu procjene potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog pacijenta (vidjeti gore). Test koagulacije (vidjeti odjeljak „Testovi koagulacije i njihovo tumačenje”) može pomoći u identifikaciji pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja izazvanim pretjeranim izlaganjem dabigatranu. Ukoliko se prepozna prekomjerno izlaganje dabigatranu kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se doza od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta na dan. Ukoliko se pojavi klinički značajno krvarenje, potrebno je prekinuti terapiju. U slučajevima po život opasnog ili nekontrolisanog krvarenja, kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva dabigatrana, na raspolaganju je specifičan antagonist dabigatrana (Praxbind®, idarucizumab)⁹.

Tabela 1: Faktori koji mogu povećati rizik od krvarenja*

Farmakodinamski i farmakokinetički faktori	Starost ≥ 75 godina
Faktori koji povećavaju nivoe dabigatrana u plazmi	<u>Značajni:</u> <ul style="list-style-type: none">• Umjereno oštećenje funkcije bubrega (30-50 mL/min CrCL)[†]• Istovremena primjena snažnih P-gp[†] inhibitora (vidjeti odjeljak „Kontraindikacije”)• Istovremena primjena blagih do umjerenih P-gp inhibitora (npr. amjodaron, verapamil, hinidin i tikagrelor) <u>Manje važni:</u> <ul style="list-style-type: none">• Mala tjelesna masa (< 50 kg)
Farmakodinamske interakcije	<ul style="list-style-type: none">• Acetilsalicilna kiselina i drugi inhibitori agregacije trombocita kao što je klopidogrel• NSAIL• SSRI ili SNRI[†]• Ostali lijekovi koji mogu narušiti hemostazu
Bolesti / procedure sa posebnim rizikom od hemoragije	<ul style="list-style-type: none">• Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije• Trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita• Ezofagitis, gastritis ili gastroezofagealni refluks• Skorija biopsija ili teža trauma• Bakterijski endokarditis

* Za posebne grupe pacijenata kojima je potrebna snižena doza, vidjeti odjeljak „Doziranje”.

[†] CrCL: klirens kreatinina; P-gp: P-glikoprotein; SSRI: selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina; SNRI: selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina.

Hirurški zahvati i intervencije

Pacijenti koji primaju lijek Pradaxa® i podvrgavaju se hirurškim ili drugim invazivnim procedurama su u povećanom riziku od krvarenja. Stoga hirurške intervencije mogu da iziskuju privremenu obustavu lijeka Pradaxa®.

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom klirens dabigatrana može da potraje duže, što treba uzeti u obzir prije svake procedure.

<i>Hitni hirurški zahvati ili hitne procedure</i>	Primjenu lijeka Pradaxa® potrebno je privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva dabigatrana, dostupan je specifičan antagonist za lijek Pradaxa® (Praxbind®, idarucizumab). Poništenje terapije dabigatranom izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti. Terapija lijekom Pradaxa® može se ponovo započeti 24 sata nakon primjene lijeka Praxbind® (idarucizumab), ako je pacijent klinički stabilan i ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.
<i>Subakutni hirurški zahvat/intervencije</i>	Primjenu lijeka Pradaxa® potrebno je privremeno prekinuti. Hirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnost, odložiti za najmanje 12 sati nakon posljednje doze. Ako se hirurški zahvat ne može odložiti, rizik od krvarenja može bit povećan. Potrebno je procijeniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije (za kardioverziju pogledati tekst gore).
<i>Elektivni hirurški zahvat</i>	Ukoliko postoji mogućnost, primjenu lijeka Pradaxa® je potrebno prekinuti najmanje 24 časa prije invazivnih ili hirurških postupaka. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog hirurškog zahvata u kome može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite prekid primjene lijeka Pradaxa® 2 - 4 dana prije hirurškog zahvata.

Za pravila za obustavu terapije vidjeti tabelu 2.

Tabela 2: Pravila za obustavu terapije prije hirurških ili invazivnih procedura.

Bubrežna funkcija (CrCL u mL/min)	Procijenjeno poluvrijeme eliminacije (sati)	Primjenu lijeka Pradaxa® treba prekinuti prije elektivne hirurške procedure	
		Veliki rizik od krvarenja ili velike hirurške procedure	Standardni rizik
≥ 80	~13	2 dana prije	24 sata prije
≥ 50 - < 80	~15	2 - 3 dana prije	1 - 2 dana prije
≥ 30 - < 50	~18	4 dana prije	2 - 3 dana prije (> 48 sati)

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može da bude povećan u slučajevima traumatske ili ponavljane punkcije i produžene upotrebe epiduralnih katetera. Poslije uklanjanja katetera potrebno je da prođe interval od najmanje 2 sata prije davanja prve doze lijeka Pradaxa®. Ovi pacijenti iziskuju čestu opservaciju da se prepoznaju neurološki znaci i simptomi spinalnog ili epiduralnog hematoma.

Testovi koagulacije i njihovo tumačenje

Terapija lijekom Pradaxa® ne zahtijeva rutinsko kliničko praćenje^{3,4}.

Kod sumnje na predoziranje, zatim kod pacijenata koji dolaze u hitnu službu u bolnicu, a liječe se lijekom Pradaxa®, preporučuje se procjena njihovog antikoagulantnog statusa.

- **Internacionalni normalizovani koeficijent (INR)**

INR test je nepouzdan kod pacijenata koji primaju lijek Pradaxa® i ne treba ga raditi.

- **Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT)**

aPTT test je pokazatelj antikoagulantnog statusa, ali nije dovoljno senzitivna i nije pogodan za precizno mjerenje antikoagulantnog dejstva.

- **Razblaženo trombinsko vrijeme (dTT), Trombinsko vrijeme (TT), Ekarinsko vrijeme koagulacije (ECT)**

Postoji uska povezanost između koncentracije dabigatrana u plazmi i stepena antikoagulantnog dejstva.^{1,2} Za kvantitativno mjerenje koncentracije dabigatrana u plazmi postoji nekoliko testova koji se zasnivaju na određivanju dTT.⁵⁻⁸ Vrijednost razblaženog trombinskog vremena (dTT) **>200 ng/mL koncentracije dabigatrana u plazmi prije unosa sljedeće doze lijeka** može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja¹. Normalan rezultat mjerenja dTT ukazuje da nema klinički značajnog antikoagulantnog dejstva dabigatrana. TT i ECT mogu da pruže korisne informacije, ali ovi testovi nijesu standardizovani.

Tabela 3: Granične vrijednosti testova koagulacije pri kraju intervala doziranja (npr. prije uzimanja sljedeće doze lijeka Pradaxa®) koje mogu da budu povezane sa povećanim rizikom od krvarenja. Molimo obratite pažnju: u prva 2-3 dana nakon operativnih zahvata mogu se dobiti lažno povećane vrijednosti.^{2,3}

Test (na kraju intervala doziranja)	
dTT [ng/mL]	> 200
ECT [× - puta povećane vrijednosti iznad normale]	> 3
aPTT [× - puta povećane vrijednosti iznad normale]	> 2
INR	Ne treba raditi

Vrijeme uzimanja: antikoagulantni parametri zavise od vremena kada je uzet uzorak krvi u odnosu na vrijeme kada je uzeta prethodna doza lijeka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon primjene lijeka Pradaxa® (maksimalna koncentracija) imaće različit (viši) rezultat u svim testovima koagulacije u odnosu na uzorak krvi uzet 10-16 sati (vrijednosti pri kraju intervala doziranja) nakon primjene iste doze lijeka.

Predoziranje^{1,2}

U slučaju sumnje na predoziranje, koagulacioni testovi mogu da pomognu da se odredi rizik od krvarenja. Prekomjerna inhibicija koagulacije može da zahtijeva prekid terapije lijekom Pradaxa[®].

S obzirom da se dabigatran uglavnom izlučuje putem bubrega, mora se održavati adekvatna diureza.

Kako je vezivanje za proteine plazme slabo, dabigatran se može ukloniti dijalizom; međutim, kliničko iskustvo koje bi pokazalo korist ovog pristupa u kliničkim studijama je ograničeno.

Predoziiranje lijekom Pradaxa[®] može da dovede do krvarenja. U slučaju komplikacija povezanih sa krvarenjem, terapija mora da se prekine, a izvor krvarenja mora da se ispita (vidjeti odjeljak „Zbrinjavanje komplikacija krvarenja”). Mogu se razmotriti opšte potporne mjere kao što je oralna primjena aktivnog uglja za smanjenje apsorpcije dabigatrana.

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja^{1,2,9}

U situacijama kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva lijeka Pradaxa[®] (po život opasno ili nekontrolisano krvarenje, hitni hirurški zahvati ili hitne procedure) na raspolaganju je specifičan antagonist dabigatrana (Praxbind[®], idarucizumab).

U zavisnosti od kliničke situacije treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije tj. hiruršku hemostazu ili nadoknadu izgubljene krvi. U obzir se uzima primjena svježe pune krvi ili svježe zamrznute plazme i/ili koncentrata trombocita u slučajevima u kojima postoji trombocitopenija ili ako su korišćeni antitrombocitni agensi dugog dejstva.

Može se razmotriti primjena koncentrata faktora koagulacije (aktivirani ili neaktivirani) ili rekombinantnog Faktora VIIa. Međutim, klinički podaci su veoma ograničeni.

Pradaxa® Kartica za pacijenta sa upozorenjima i savjetovanje

Pradaxa® Kartica za pacijenta sa upozorenjima je Vašim pacijentima dostupna u pakovanju lijeka. Pacijente treba uputiti da uvijek nose sa sobom Karticu sa upozorenjima i da je pokažu prilikom kontakta sa zdravstvenim radnikom.

Pacijente treba posavjetovati da se pridržavaju uputstava, da budu informisani o znacima krvarenja i kada treba da potraže pomoć medicinskog osoblja.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lijek potrebno je da prijavite Institutu za lijekove i medicinska sredstva (CInMED):

Institut za lijekove i medicinska sredstva

Odjeljenje za farmakovigilancu

Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

tel: +382 (0) 20 310 280

fax: +382 (0) 20 310 581

www.cinmed.me

nezeljenadejstva@cinmed.me

putem IS zdravstvene zaštite

Sumnju na neželjene reakcije na lijek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lijek Pradaxa®, Glosarij d.o.o. Vojislavljevića 76, Podgorica, Crna Gora na telefon 020/642-496 ili putem e-maila info@glosarij.me.

Reference:

1. Pradaxa[®], kapsula, tvrda, Sažetak karakteristika lijeka, Glosarij d.o.o., Vojislavljevića 76, Podgorica, Crna Gora
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[®] je zaštitni znak kompanije Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG, i može se koristiti samo sa odobrenjem.



Nosilac dozvole za lijek u Crnoj Gori:

GLOSARIJ d.o.o.

Vojislavljevića 76, Podgorica, Crna Gora

tel: +382 20 642 496, fax: +382 20 642 495

Ukoliko Vam je potrebna medicinska informacija o leku kompanije Boehringer Ingelheim, molimo Vas pozovite navedeni kontakt telefon ili pošaljite e-mail na adresu medinfo@boehringer-ingelheim.com