

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 na primjenu lijeka Pradaxa® samo u indikaciji primarne prevencije VTE uz doziranje jednom dnevno.

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

- Primarna prevencija venske tromboembolije kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamjene kuka ili totalne zamjene koljena (pVTEp).

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, itraconazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir.
- Prisustvo vještačkih srčanih zalistaka kod kojih je neophodna antikoagulantna terapija

Doziranje¹

	Početak terapije na dan hirurškog zahvata 1-4 sata nakon završetka hirurškog zahvata	Doza održavanja počevši od prvog dana nakon hirurškog zahvata	Trajanje primjene doze održavanja
Primarna prevencija venske tromboembolije kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamjene kuka	jedna kapsula lijeka Pradaxa [®]	220 mg lijeka Pradaxa [®] jednom	10 dana
Primarna prevencija venske tromboembolije kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamjene koljena	od 110 mg	dnevno u vidu 2 kapsule od 110 mg	28 - 35 dana

Napomena: Ukoliko nije postignuta hemostaza u postoperativnom periodu, potrebno je odložiti početak terapije. Ukoliko se sa liječenjem ne počne na sam dan operacije, onda ga treba započeti sa 2 kapsule jednom dnevno.

Sniženje doze

	Početak terapije na dan hirurškog zahvata 1-4 sata nakon završetka hirurškog zahvata	Doza održavanja počevoši od prvog dana nakon hirurškog zahvata	Trajanje primjene doze održavanja
Pacijenti sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina, CrCL 30 - 50 mL/min)	jedna kapsula lijeka Pradaxa® od 75 mg	150 mg lijeka Pradaxa® jednom dnevno u vidu 2 kapsule od 75 mg	10 dana (totalna zamjena koljena) ili 28 - 35 dana (totalna zamjena kuka)
Pacijenti koji istovremeno primaju verapamil, amjodaron, hinidin			
Pacijenti starosti 75 godina ili stariji			

Kod pacijenata s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega koji se istovremeno liječe verapamilom, potrebno je razmotriti sniženje doze lijeka Pradaxa® na 75 mg dnevno.

Preporuke za procjenu bubrežne funkcije kod svih pacijenata

- Bubrežna funkcija se procjenjuje izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCL) pomoću Cockcroft- Gaultove metode* pre započinjanja terapije lijekom Pradaxa® kako bi se isključili pacijenti s teškim oštećenjem funkcije bubrega (tj. CrCL < 30 mL/min).
- Bubrežnu funkciju treba procjenjivati i kada se sumnja na slabljenje ili oštećenje bubrežne funkcije tokom terapije (npr. hipovolemija, dehidracija i pri istovremenoj primjeni određenih lijekova).

* **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 $\mu\text{mol/L}$:

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

Promjena terapije

Prelaz sa terapije lijekom Pradaxa® na parenteralni antikoagulans

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)).

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 pažljivo 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. 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 pojavi klinički značajno krvarenje, potrebno je prekinuti liječenje. U slučajevima po život opasnog ili nekontrolisanog krvarenja, kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva dabigatrana, na raspolaganju je specifičan antagonist dabigatrana (Praxbind[®], idarucizumab).

Tabela 1: Faktori koji mogu povećati rizik od krvarenja*

Farmakodinamski i farmakokinetički faktori	Starost ≥ 75 godina
Faktori koji povećavaju vrijednosti dabigatrana u plazmi	Značajni: <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) Manje važni: <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.

Perioperativno zbrinjavanje

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 uslove 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>	<p>Primjenu lijeka Pradaxa® potrebno je privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antiokoagulantnog dejstva, dostupan je specifičan antagonist za lijek Pradaxa® (Praxbind®, idarucizumab).</p> <p>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.</p>
<i>Subakutni hirurški zahvat/ intervencije</i>	<p>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.</p>
<i>Elektivni hirurški zahvat</i>	<p>Ukoliko postoji mogućnost, primjenu lijeka Pradaxa® je potrebno prekinuti najmanje 24 časa prije invazivnih ili hirurških postupaka. Kod pacijenata s 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.</p>

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 merenje 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 vrijednosti (dTT).⁵⁻⁸ Vrijednost razblaženog trombinskog vremena (dTT) **>67 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]	>67
ECT [× - puta povećane vrijednosti iznad normale]	Nema podataka
aPTT [× - puta povećane vrijednosti iznad normale]	>1,3
INR	Ne treba raditi

* ECT nije mjereno kod pacijenata liječenih za prevenciju VTE poslije operacije kuka ili koljena sa 220 mg lijeka Pradaxa® jednom dnevno.

Vreme 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 različite (više) rezultate u svim testovima koagulacije

u odnosu na uzorak krvi uzet 20 - 28 sati (vrijednosti pri kraju doziranja) nakon primjene iste doze lijeka.

Predoziranje¹⁻²

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