

VODIČ ZA PROPISIVANJE LEKA PRADAXA® (dabigatraneteksilat)



Boehringer
Ingelheim

Datum revizije teksta:
decembar 2020.

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

Verzija No. 20

Preporuke koje se nalaze u ovom vodiču odnose se na primenu leka Pradaxa® samo u indikaciji primarne prevencije VTE uz doziranje jednom dnevno.

Ovaj vodič daje preporuke za primenu leka 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 savetovanje

Vodič za propisivanje leka Pradaxa® dostupan je u elektronskoj formi i na sajtu ALIMS-a, u okviru podnaslova Upravljanje rizicima:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/farmakovigilanca/bezbednosne-informacije/>.

Indikacije

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

Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka
- Teška bubrežna insuficijencija ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)
- Aktivno, klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje. Ovo može da se odnosi na
 - tekuća ili nedavna gastrointestinalna ulceracija
 - prisustvo malignih neoplazmi u visokom riziku od krvarenja
 - povreda mozga ili kičmene moždine skorijeg datuma
 - nedavni hirurški zahvati na mozgu, kičmenoj moždini ili očima
 - skorija intrakranijalna hemoragija
 - prisustvo ezofagealnih variksa ili sumnja 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 primenjuje 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 primena sa sledećim snažnim P-gp inhibitorima: sistemski primenjenim ketokonazolom, ciklosporinom, itraconazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir
- Prisustvo veštačkih 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 primene doze održavanja
Primarna prevencija venske tromboembolije kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka	jedna kapsula leka Pradaxa [®] od 110 mg	220 mg leka Pradaxa [®] jednom dnevno u vidu 2 kapsule od 110 mg	10 dana
Primarna prevencija venske tromboembolije kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kolena			28 - 35 dana

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

Sniženje doze

	Početak terapijena dan hirurgskog zahvata 1-4 sata nakon završetka hirurgskog zahvata	Doza održavanja počevši od prvog dana nakon hirurgskog zahvataa	Trajanje primene doze održavanja
Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina, CrCL 30 - 50 mL/min)	jedna kapsula leka Pradaxa®	150 mg leka Pradaxa®	10 dana (totalna zamena kolena)
Pacijenti koji istovremeno primaju verapamil, amjodaron, hinidin	od 75 mg	jednom dnevno u vidu 2 kapsule od 75 mg	ili 28 - 35 dana (totalna zamena kuka)
Pacijenti starosti 75 godina ili stariji			

Kod pacijenata s umerenim oštećenjem funkcije bubrega koji se istovremeno leče verapamilom, potrebno je razmotriti sniženje doze leka Pradaxa® na 755mg dnevno.

Preporuke za procenu bubrežne funkcije kod svih pacijenata

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

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

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

Promena terapije

Prelaz sa terapije lekom Pradaxa® na parenteralni antikoagulans

Preporučuje se da se sačeka 12 sati od uzimanja poslednje doze pre prelaza sa leka Pradaxa® na parenteralni antikoagulans.

Prelaz sa parenteralnog antikoagulansa na lek Pradaxa®

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

Način primene

Lek Pradaxa® je namenjen za oralnu primenu.

- Kapsule se mogu uzeti sa hranom ili bez nje. Lek Pradaxa® treba da se proguta kao cela kapsula sa dovoljnom količinom vode, kako bi se omogućilo da lakše dospe 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 (videti 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 zahteva nalaženje mesta krvarenja. Test koagulacije (videti odeljak „Testovi koagulacije i njihovo tumačenje”) može pomoći u identifikaciji pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja izazvanim preteranim izlaganjem dabigatranu.

Ukoliko se pojavi klinički značajno krvarenje, potrebno je prekinuti lečenje. 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	<ul style="list-style-type: none">• Starost ≥ 75 godina
Faktori koji povećavaju vrednosti dabigatrana u plazmi	<p><u>Značajni:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Umerena bubrežna insuficijencija (30 - 50 mL/min CrCL)[†]• Istovremena primena P-gp[†] inhibitora (videti odeljak Kontraindikacije)• Istovremena primena blagih do umerenih P-gp inhibitora (npr. amjodaron, verapamil, hinidin i tikagrelor) <p><u>Manje važni:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Mala telesna 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 lekovi 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, videti odeljak "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 lek Pradaxa[®] i podvrgavaju se hirurškim ili drugim invazivnim procedurama su u povećanom riziku od krvarenja. Stoga hirurške intervencije mogu da uslove privremenu obustavu leka Pradaxa[®]. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom klirens dabigatrana može da potraje duže, što treba uzeti u obzir pre svake procedure.

<i>Hitni hirurški zahvati ili hitne procedure</i>	<p>Primenu leka Pradaxa® potrebno je privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva, dostupan je specifičan antagonist za lek Pradaxa® (Praxbind®, idarucizumab).</p> <p>Poništenje terapije dabigatranom izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti. Terapija lekom Pradaxa® može se ponovo započeti 24 sata nakon primene leka Praxbind® (idarucizumab), ako je pacijent klinički stabilan i ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.</p>
<i>Subakutni hirurški zahvat/ intervencije</i>	<p>Primenu leka Pradaxa® potrebno je privremeno prekinuti. Hirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnost, odložiti za najmanje 12 sati nakon poslednje doze. Ako se hirurški zahvat ne može odložiti, rizik od krvarenja može bit povećan. Potrebno je proceniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.</p>
<i>Elektivni hirurški zahvat</i>	<p>Ukoliko postoji mogućnost, primenu leka Pradaxa® je potrebno prekinuti najmanje 24 časa pre 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 primene leka Pradaxa® 2 - 4 dana pre hirurškog zahvata. Za pravila za obustavu terapije videti tabelu 2.</p>

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

Bubrežna funkcija (CrCLu mL/min)	Procenjeno poluvreme eliminacije (sati)	Primenu leka Pradaxa® treba prekinuti pre elektivne hirurške procedure	
		Veliki rizik od krvarenja ili velike hirurške procedure	Standardni rizik
≥ 80	~13	2 dana pre	24 sata pre
≥ 50 - < 80	~15	2 - 3 dana pre	1 - 2 dana pre
≥ 30 - < 50	~18	4 dana pre	2 - 3 dana pre (> 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. Posle uklanjanja katetera potrebno je da prođe interval od najmanje 2 sata pre davanja prve doze leka Pradaxa®. Ovi pacijenti iziskuju čestu opservaciju da se prepoznaju neurološki znaci i simptomi spinalnog ili epiduralnog hematoma.

Testovi koagulacije i njihovo tumačenje

Terapija lekom Pradaxa® ne zahteva rutinsko kliničko praćenje^{3,4}.

Kod sumnje na predoziranje, zatim kod pacijenata koji dolaze u hitnu službu u bolnicu, a leče se lekom Pradaxa®, preporučuje se procena njihovog antikoagulantnog statusa.

- **Internacionalni normalizovani koeficijent (INR)**

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

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

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

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

Postoji uska povezanost između koncentracije dabigatrana u plazmi i stepena antikoagulantnog dejstva.^{1,2} Za kvantitativno merenje koncentracije dabigatrana u plazmi postoji nekoliko testova koji se zasnivaju na određivanju vrednosti (dTT).⁵⁻⁸ Vrednost razblaženog trombinskog vremena (dTT) > **67 ng/mL koncentracije dabigatrana u plazmi pre unosa sledeće doze leka** može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja¹. Normalan rezultat merenja dTT ukazuje da nema klinički značajnog antikoagulantnog dejstva dabigatrana. TT i ECT mogu da pruže korisne informacije, ali ovi testovi nisu standardizovani.

Tabela 3: Granične vrednosti testova koagulacije pri kraju intervala doziranja (npr. pre uzimanja sledeće doze leka 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 vrednosti.^{2,3}

Test (na kraju intervala doziranja)	
dTT [ng/mL]	> 67
ECT [× - puta povećane vrednosti iznad normale]	Nema podataka
aPTT [× - puta povećane vrednosti iznad normale]	> 1,3
INR	Ne treba raditi

* ECT nije meren kod pacijenata lečenih za prevenciju VTE posle operacije kuka ili kolena sa 220 mg leka Pradaxa® jednom dnevno.

Vreme uzimanja: antikoagulantni parametri zavise od vremena kada je uzet uzorak krvi u odnosu na vreme kada je uzeta prethodna doza leka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon primene leka Pradaxa® (maksimalna koncentracija) imaće različit (viši) rezultat u svim testovima koagulacije

u odnosu na uzorak krvi uzet 20 - 28 sati (vrednosti pri kraju doziranja) nakon primene iste doze leka.

Predoziranje¹⁻²

U slučaju sumnje na predoziranje, koagulacioni testovi mogu da pomognu da se odredi rizik od krvarenja. Prekomerna inhibicija koagulacije može da zahteva prekid terapije lekom 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 lekom Pradaxa[®] može da dovede do krvarenja. U slučaju komplikacija povezanih sa krvarenjem, terapija mora da se prekine a izvor krvarenja mora da se ispita (videti odeljak Zbrinjavanje komplikacija krvarenja). Mogu se razmotriti opšte potporne mere kao što je oralna primena aktivnog uglja za smanjenje apsorpcije dabigatrana.

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja^{1,2,9}

U situacijama kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva leka 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 primena sveže pune krvi ili sveže zamrznute plazme i/ili koncentrata trombocita u slučajevima u kojima postoji trombocitopenija ili ako su korišćeni antitrombocitni agensi dugog dejstva.

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

Pradaxa® Kartica za pacijenta sa upozorenjima i savetovanje

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

Pacijente treba posavetovati 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 lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Pradaxa®, BOEHRINGER INGELHEIM SERBIA D.O.O. BEOGRAD, Milentija Popovića 5a, Beograd.

Reference:

1. Pradaxa[®], kapsula, tvrda, Sažetak karakteristika leka, Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o. Beograd
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.



Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o. Beograd
Milentija Popovića 5a, 11070 Beograd
tel: 011 / 311 5960, fax: 011 / 311 5961

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