

Svarīga informācija veselības aprūpes speciālistiem par zāļu riska mazināšanu

NORĀDĪJUMI PRADAXA® (dabigatran etexilate) IZRAKSTĪŠANAI

Atjaunots: Janvāris-2016

Šajā izrakstīšanas norādījumu dokumentā sniegtie ieteikumi ir attiecināmi uz indikācijām

- insulta profilakse priekškambaru mirdzaritmijas gadījumā
- dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem

Šajos norādījumos sniegti ieteikumi PRADAXA® (dabigatrāna eteksilāta) lietošanai, lai mazinātu asiņošanas risku, un tie ietver informāciju par:

- indikācijām;
- kontrindikācijām;
- devām;
- īpašām pacientu grupām;
- asinsreces testiem un to interpretāciju;
- rīcību pārdozēšanas gadījumā.

Šie izrakstīšanas norādījumi neaizvieto PRADAXA® zāļu aprakstu (ZA).

Indikācijas

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju ar vienu vai vairākiem riska faktoriem, tādiem kā pārciests insults vai tranzitora išēmijas lēkme (TIL); vecums ≥ 75 gadi; sirds mazspēja (\geq II. pakāpe NYHA-*New York Heart Association*); cukura diabēts; hipertensija.
- Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem.

Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām
- Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $CrCL < 30$ ml/min)
- Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana
- Organiski bojājumi vai stāvokļi, kuri var tikt uzskatīti par spēcīgas asiņošanas riska faktoriem. Tie iespējams ir esoša vai nesena bijusi kuņģa vai zarnu trakta čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi, kas ar lielu iespējamību var asiņot, nesena galvas smadzeņu vai muguras trauma, nesena galvas smadzeņu, muguras vai acu operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, diagnosticētas vai iespējamās paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspinālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas
- Vienlaikus terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt.), izņemot specifiskus antikoagulantu terapijas pārejas gadījumus vai gadījumos, kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi
- Vienlaikus terapija ar ketokonazolu, ciklosporīniem, itrakonazolu un dronedaronu sistēmiskai lietošanai
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību

Onkoloģiski pacienti ar DzVT/PE

Efektivitāte un drošums onkoloģiskiem pacientiem DzVT/PE ārstēšanai un recidivējošas DzVT un PE profilaksei nav izvērtēti.

Devas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju

PRADAXA[®] ieteicamā dienas deva ir 300 mg, divas reizes dienā iekšķīgi lietojot vienu 150 mg kapsulu. Terapija jāturpina ilgstoši.

Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem

Pradaxa ieteicamā dienas deva ir 300 mg, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divreiz dienā pēc vismaz 5 dienu ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu. Terapijas ilgums jānosaka individuāli pēc rūpīgas ārstēšanas sniegto ieguvumu izvērtēšanas salīdzinājumā ar asiņošanas risku. Īslaicīga terapija (vismaz 3 mēneši) jāizvēlas īslaicīgu riska faktoru gadījumā (piemēram, nesena operācija, trauma, imobilizācija), un ilgāka ārstēšana jāizvēlas pastāvīgu riska faktoru vai idiopātiskas DzVT vai PE gadījumā.

Samazināta dienas deva 220 mg,

lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divreiz dienā, ir rekomendējama:

- 80 gadus veciem vai vecākiem pacientiem;
- pacientiem, kuri vienlaicīgi ar PRADAXA[®] saņem verapamilu.

Samazināta dienas deva 220 mg,

lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divreiz dienā, jāizvēlas, pamatojoties uz trombembolijas un asiņošanas riska individuālu novērtējumu:

- 75 – 80 gadus veciem pacientiem jālieto dienas deva 300 mg, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divreiz dienā. Samazinātā dienas deva 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divreiz dienā, jāizvērtē individuāli gadījumos, kad trombembolijas risks ir zems, bet asiņošanas risks ir augsts
- pacienti, kuriem ir gastrīts, ezofagīts vai gastroezofageālā atvīļņa slimība
- pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (*CrCL* 30–50 ml/min) ieteicamā PRADAXA[®] deva arī ir 300 mg, divas reizes dienā lietojot pa vienai 150 mg kapsulai. Tomēr pacientiem ar augstu asiņošanas risku var apsvērt PRADAXA[®] devas samazināšanu līdz 220 mg, divas reizes dienā lietojot pa vienai 110 mg kapsulai
- citi pacienti, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks (skatīt zemāk)

Lietošanas veids

- PRADAXA[®] var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens, lai nodrošinātu tās nokļūšanu kuņģī.
- Kapsulu nedrīkst pārplēst, košļāt vai atvērt tās saturu, jo tas var paaugstināt asiņošanas risku.

Rekomendācijas nieru funkcijas novērtēšanai visiem pacientiem

- Nieru funkcija jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas ar Pradaxa, pārbaudot *CrCL* ar *Cockcroft-Gault* metodi*, lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (*CrCL* < 30 ml/min).
- Ārstēšanas laikā ar PRADAXA[®] nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos).
- Vecākiem cilvēkiem (> 75 gadu vecuma) vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nieru funkcija jānovērtē vismaz vienreiz gadā.

**Cockcroft-Gault* formula:

- kreatinīns μmol/l:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{ķermeņa masa [kg]} (\times 0,85 \text{ sievietēm})}{\text{seruma kreatinīns } [\mu\text{mol/l}]}$$

- kreatinīns mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{ķermeņa masa [kg]} (\times 0,85 \text{ sievietēm})}{72 \times \text{seruma kreatinīns [mg/dl]}}$$

Šī metode ir ieteicama, ja *CrCL* pacientam tiek noteikts pirms PRADAXA[®] lietošanas un PRADAXA[®] lietošanas laikā.

Īpašas pacientu grupas ar iespējami augstāku asiņošanas risku

Pacientiem ar palielinātu asiņošanas risku (skatīt 1. tabulu) nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Pēc tam, kad katram konkrētam pacientam izvērtēts iespējamais ieguvums un risks, pēc ārsta ieskatiem jālemj par devas pielāgošanu (skatīt augstāk). Koagulācijas tests (skatīt sadaļu par koagulācijas testiem un to rezultātu interpretēšanu) var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem ir palielināts asiņošanas risks pārmērīgas dabigatrāna ekspozīcijas dēļ. Ja pacientiem, kuriem ir augsts asiņošanas risks, konstatē pārmērīgu dabigatrāna ekspozīciju, ieteicama 220 mg deva, divas reizes dienā lietojot pa vienai 110 mg kapsulai. Ja rodas klīniski nozīmīga asiņošana, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Tāpat kā visi antikoagulanti, PRADAXA[®] piesardzīgi jālieto paaugstināta asiņošanas riska gadījumos. Pradaxa[®] terapijas laikā asiņošana var rasties jebkurā vietā. Rodoties jebkādam neizskaidrojamam hemoglobīna līmeņa un/vai hematokrīta vērtības vai asinsspiediena kritumam, jāmeklē asiņošanas vieta. Visā ārstēšanas laikā ieteicama rūpīga klīniskā novērošana, jo īpaši, ja kombinējas vairāki riska faktori.

Dzīvību apdraudošas vai nekontrolējamas asiņošanas situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams Praxbind (idarucizumabs)- specifiskas antikoagulējošo darbību neitralizējošas zāles (skatīt apakšpunktu "Pārdozēšana")

1. tabulā* sniegts asiņošanas risku palielinošo faktoru kopsavilkums.

Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums ≥ 75 gadi
Faktori, kuru ietekmē pieaug dabigatrāna koncentrācija plazmā	Būtiskākie: <ul style="list-style-type: none">• Vidēji smagi nieru darbības traucējumi ($CrCL$ 30–50 ml/min)[†]• P-gp[†] inhibitoru vienlaicīga lietošana Mazāk nozīmīgie: <ul style="list-style-type: none">• Neliela ķermeņa masa (<50 kg)
Farmakodinamiskā mijiedarbība	<ul style="list-style-type: none">• Acetilsalicilskābe (ASS)• Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)• Klopidoģrels• SSAI or SNAI[#]• Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi
Slimības/procedūras ar īpašu asiņošanas risku	<ul style="list-style-type: none">• Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi• Trombocitopēnija vai funkcionāli trombocītu bojājumi• Ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageāls atvilkis• Nesen veikta biopsija vai nozīmīga trauma• Bakteriāls endokardīts

*Informāciju par īpašām pacientu grupām, kurām vajadzīga samazināta deva, skatīt sadaļā "Devas"

[†] $CrCL$: kreatinīna klīrenss; P-gp: P-glikoproteīns; ICH: intrakraniāla asiņošana

[#] SSAI=Selektīvs serotonīna atpakaļsaistes inhibitors, SNAI=Serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitors

Pāreja

No PRADAXA[®] terapijas uz parenterālu antikoagulantu

Pirms pāriet no PRADAXA[®] uz parenterālu antikoagulantu, pēc pēdējās devas lietošanas ieteicams nogaidīt 12 stundas.

No parenterālas antikoagulantu terapijas uz PRADAXA[®]

Pārtraukt parenterāla antikoagulanta lietošanu un uzsākt PRADAXA[®] 0 – 2 stundas pirms aizvietošanas terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)).

No Pradaxa terapijas uz K vitamīna antagonistiem (KVA)

Pamatojoties uz CrCL, uzsākšana jāpielāgo sekojoši:

- $CrCL \geq 50$ ml/min, KVA jāuzsāk 3 dienas pirms PRADAXA[®] pārtraukšanas
- $CrCL \geq 30$ -< 50 ml/min, KVA jāuzsāk 2 dienas pirms PRADAXA[®] pārtraukšanas

Tā kā Pradaxa var palielināt INR, INR KVA ietekmi labāk uzrādīs tikai pēc tam, kad Pradaxa lietošana būs pārtraukta vismaz divas dienas. Līdz tam INR jāvērtē piesardzīgi.

No K vitamīna antagonistiem (KVA) uz PRADAXA[®]

KVA lietošana jāpārtrauc. PRADAXA[®] var lietot, tiklīdz starptautiskā normalizētā attiecība (INR) ir <2,0.

Kardioversija

Kardioversijas procedūras laikā pacienti ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju, kuri insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei saņem PRADAXA[®], var turpināt to lietot.

Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

Pacienti, kuriem tiek veiktas ķirurģiskas operācijas vai invazīvas procedūras, ir pakļauti lielākam asiņošanas riskam. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt PRADAXA[®] lietošanu.

Pacientiem ar nieru mazspēju dabigatrāna izvadīšanai no organisma var būt vajadzīgs ilgāks laiks. Tas jāņem vērā pirms jebkāda veida procedūrām.

Akūta ķirurģiska operācija vai neatliekamas procedūras

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja nepieciešama ātra antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams Praxbind (idarucizumabs)- specifiskas Pradaxa darbību neitralizējošas zāles.

Dabigatrāna darbības neitralizēšana pakļauj pacientu pamatslimības izraisītam trombotiskam riskam. Pradaxa terapiju var atsākt 24 stundas pēc Praxbind lietošanas, ja pacients ir klīniski stabils un ir panākta adekvāta hemostāze.

Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās

Dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Subakūta ķirurģiska operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz uz 12 stundām pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē attiecībā pret iejaukšanās steidzamību.

Plānveida ķirurģiska operācija

Ja iespējams, Pradaxa lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms invazīvas vai ķirurģiskas procedūras. Pacientiem ar augstu asiņošanas risku vai apjomīgas operācijas gadījumos, kad var būt

nepieciešama pilnīga hemostāze, jāapsver Pradaxa lietošanas pārtraukšana 2-4 dienas pirms operācijas. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem dabigatrāna klīrenss var prasīt ilgāku laiku. Tas jāņem vērā pirms jebkādas procedūras.

2. tabulā sniegts kopsavilkums noteikumiem par zāļu lietošanas pārtraukšanu pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām.

Nieru funkcija (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Dabigatrāna lietošanas pārtraukšana pirms plānveida operācijas	
		Augsts asiņošanas rīks vai plaša operācija	Standarta risks
≥80	~13	2 dienas iepriekš	24 stundas iepriekš
≥50 - <80	~15	2-3 dienas iepriekš	1-2 dienas iepriekš
≥30 - <50	~18	4 dienas iepriekš	2-3 dienas iepriekš (>48 stundas)

Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālpunkcija

Tādās procedūrās kā spinālajā anestēzijā var būt nepieciešama pilnvērtīga hemostatiskā funkcija. Traumatiskas vai atkārtotas punkcijas un epidurālu katetru ilgstošas lietošanas gadījumā var būt palielināts spināla vai epidurāla asinsizplūduma risks. Pēc katetra izņemšanas jānogaida vismaz 2 stundas, pirms tiek lietota pirmā PRADAXA[®] deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdamam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.

Koagulācijas testi un to rezultātu interpretēšana

PRADAXA[®] terapijas — ne īslaicīgas, ne ilgstošas — gadījumā nav nepieciešams regulārs klīniskais monitorings. Tomēr gadījumos, kad ir aizdomas par pārdozēšanu vai ar PRADAXA[®] ārstēti pacienti nonāk slimnīcu neatliekamās palīdzības nodaļās, var būt lietderīgi novērtēt antikoagulanta efekta statusu.

Starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulanta iedarbību novēro ciešu korelāciju. Trombīna laiks (TT), ekarīna asinsreces laiks (ECT) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču šie testi nav standartizēti, tāpēc rezultāti jāinterpretē uzmanīgi.

- **aPTL**

aPTL tests ir plaši pieejams un sniedz aptuvenas norādes par antikoagulācijas līmeni, ko var sasniegt ar dabigatrānu. Tomēr, aPTL tests ir ierobežoti jutīgs un nav izmantojams precīzai antikoagulācijas efekta noteikšanai, īpaši augstas dabigatrāna koncentrācijas plazmā gadījumos. Augsti aPTL rādītāji jāizvērtē piesardzīgi.

- **INR**

INR tests nav drošs pacientiem, kuri lieto PRADAXA[®], un ziņots par pseidopozitīvi paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nevajadzētu veikt INR testu.

- **Dabigatrāna koncentrācijas plazmā aprēķināšana**

Kvantitatīvai dabigatrāna koncentrācijas plazmā aprēķināšanai, ir radīti dažādi kalibrētā dabigatrāna testi, kas balstīti uz atšķaidītā trombīna laiku (dTT). Atšķaidītā TL vērtība (dTT), kas atbilst **dabigatrāna koncentrācija plazmā >200 ng/ml** pirms nākošās devas lietošanas, var būt saistīta ar palielinātu asiņošanas risku.

Normāla dTT vērtība liecina par klīniski nenozīmīga dabigatrāna antikoagulanta efektu.

3. tabulā parādīti koagulācijas testu minimālo vērtību robežraksturlielumi (piem., pirms nākošās devas lietošanas), kas varētu būt saistīti ar palielinātu asiņošanas risku. **Lūdzam ņemt vērā:** pirmajās 2–3 dienās pēc operācijas var konstatēt kļūdaini paildzinātus rādītājus.

Tests (minimālās vērtības)	
dTT [ng/ml]	>200
ECT [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>3
aPTL [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>2
INR	Nevajadzētu veikt

Laiks: antikoagulantu parametri ir atkarīgi no asins parauga ņemšanas laika attiecībā pret iepriekšējās devas lietošanas laiku. Ja asins paraugs tiks ņemts 2 stundas pēc PRADAXA[®] lietošanas (maksimālā koncentrācija), rezultāti visos recēšanas testos būs atšķirīgi (augstāki) nekā tad, ja asins paraugs tiks ņemts 10–16 stundas pēc tādas pašas zāļu devas lietošanas (zemākā koncentrācija).

Ieteikumi pārdozēšanas gadījumos

Ja lieto par ieteiktajām lielākās PRADAXA[®] devas, pacients tiek pakļauts palielinātam asiņošanas riskam. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, asiņošanas risku var palīdzēt noteikt koagulācijas testi. Pārmērīgas antikoagulācijas gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt PRADAXA[®] lietošanu. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas avots. Tā kā dabigatrans izdalās galvenokārt caur nierēm, jā saglabā atbilstoša diurēze. Atkarībā no klīniskās situācijas, pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša uzturoša terapija, piemēram, ķirurģiska hemostāze un asins tilpuma aizstāšana. Var apsvērt svaigu pilnasiņu, svaigi sasaldētas plazmas un/vai trombocītu koncentrāta lietošanu gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai ir lietoti ilgstošas darbības antiagreganti. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

Situācijās, kad nepieciešama ātra Pradaxa antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams Praxbind (idarucizumabs)- specifiskas Pradaxa antikoagulējošo darbību neitralizējošas zāles.

Var apsvērt koagulācijas faktoru koncentrātu (aktivēto vai ne-aktivēto) vai rekombinētā VIIa faktora lietošanu. Ir nedaudzi eksperimentāli pierādījumi, kas apliecina šo līdzekļu nozīmi dabigatransa antikoagulējošās darbības novēršanā, taču dati par to lietderību klīniskos apstākļos un arī ietekmi uz atkārtotu trombemboliju iespējamo risku ir ļoti ierobežoti.

Koagulācijas testi var kļūt maldinoši pēc ieteikto koagulācijas faktoru koncentrātu ievadīšanas. Interpretējot šo testu rezultātus, jābūt uzmanīgiem.

Tā kā dabigatransa spēja saistīties ar olbaltumvielām ir neliela, to var izvadīt dialīzes ceļā; klīniskajos pētījumos gūtā klīniskā pieredze ir pārāk ierobežota, lai pierādītu šīs metodes lietderību.

Apjomīgas asiņošanas gadījumos, jāapsver koagulācijas speciālista, ja tāds pieejams, konsultācija.

PRADAXA[®] pacienta brīdinājuma kartīte un ieteikumi

Pacienta brīdinājuma kartīte ir PRADAXA[®] iepakojuma sastāvdaļa. Visi pacienti jāinformē par nepieciešamību vienmēr nesāt līdzīgu pacienta brīdinājuma kartīti un uzrādīt to apmeklējot veselības aprūpes speciālistus. Pacienti jākonsultē par asiņošanas pazīmēm un situācijām, kad jāmeklē medicīniska palīdzība.

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Kontaktinformācija
Adrese: G.Astras 8b, Rīga, LV 1082
Tel: +371 67 240 011

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai (ZVA), sūtot ziņojumu (veidlapa “Ziņojums par zāļu blakusparādībām”) pa faksu: 67078428 vai pa pastu, adrese: Jersikas ielā 15, Rīga, LV 1003. Ziņojumus iespējams nosūtīt arī elektroniski ZVA mājas lapā www.zva.gov.lv. Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālr.: 67078400.