

Svarīga informācija veselības aprūpes speciālistiem par zāļu riska mazināšanu

NORĀDĪJUMI PRADAXA® (dabigatrāna eteksilāta) IZRAKSTĪŠANAI PRIMĀRAI VENOZAS TROMBEMBOLIJAS PROFILAKSEI

Atjaunots Janvāris-2016

Šajā izrakstīšanas norādījumu dokumentā sniegtie ieteikumi ir attiecināmi tikai uz PRADAXA® lietošanu vienu reizi dienā, ja indikācija ir VTE primārā profilakse.

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

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

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

Indikācija

Primārā venozu trombembolisku notikumu profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

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 intraspinales 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

Devas

- Iekšķīga lietošana jāsāk 1–4 stundas pēc operācijas beigām, lietojot vienu kapsulu (110 mg).
- Pēc tam jālieto 220 mg (vienu reizi dienā lietojot 2 kapsulas pa 110 mg) pavisam 10 dienas (celis) vai 28–35 dienas (gūža).

Lūdzu ievērojiet: Ja pēcoperācijas periodā hemostāze nav nodrošināta, terapijas sākšana jāaizkavē. Ja terapija netiek sākota operācijas dienā, tā jāsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Īpašas pacientu grupas ar samazinātu dienas devu (skatīt tālāk):

- pacienti no 75 gadu vecuma;
- vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30–50 ml/min);
- vienlaicīga verapamila vai amiodarona, vai hinidīna lietošana.

Ieteikumi par devām īpašās pacientu grupās:

- Iekšķīga lietošana jāsāk 1–4 stundas pēc operācijas beigām, lietojot vienu kapsulu (75 mg).
- Pēc tam jālieto 150 mg (vienu reizi dienā lietojot 2 kapsulas pa 75 mg) pavisam 10 dienas (celis) vai 28–35 dienas (gūža).
- Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar PRADAXA® un verapamilu, jāapsver iespēja samazināt devu līdz 75 mg dienā.
- Tā kā nieru darbības traucējumi biežāk ir novērojami vecākiem cilvēkiem (> 75 gadu vecuma), nieru funkcija jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas ar Pradaxa, aprēķinot $CrCL$, lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CrCL$ < 30 ml/min). Ārstēšanas laikā 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, utt.)

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).

**Cockcroft-Gault* formula:

- kreatinīns μmol/l:
$$\frac{1.23 \times (140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{kārmeņa masa [kg]} (\times 0,85 \text{ sievietēm})}{\text{seruma kreatinīns } [\mu\text{mol/l}]}$$
- kreatinīns mg/dl:
$$\frac{(140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{kārmeņa masa [kg]} (\times 0,85 \text{ sievietēm})}{72 \times \text{seruma kreatinīns [mg/dl]}}$$

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). Koagulācijas tests (skatīt sadaļu par koagulācijas testiem un to rezultātu interpretēšanu) var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem ir palielināts asiņošanas risks pārmērīgas dabīgatrāna ekspozīcijas dēļ.

Tāpat kā visi antikoagulanti, PRADAXA[®] piesardzīgi jālieto, ja ir stāvokļi, kas nosaka palielinātu asiņošanas risku. Asiņošana PRADAXA[®] terapijas laikā var rasties jebkurā vietā. Rodoties jebkādam neizskaidrojamam hemoglobīna līmeņa vai hematokrīta vērtības, vai asinsspiediena kritumam, jāmeklē asiņošanas vieta. Ja rodas klīniski nozīmīga asiņošana, ārstēšana jāpārtrauc.

Dzīvību apdraudošas vai nekontrolējamas asiņošanas situācijās, kad nepieciešama ātra dabīgatrāna 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 dabīgatrāna 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 vai 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 atvilknis• Nesen veikta biopsija vai nozīmīga trauma• Bakteriāls endokardīts

* Informāciju par īpašām pacientu grupām, kurām nepieciešama samazināta deva, skatīt sadaļā „Devas”

† $CrCL$: kreatinīna klīrens; 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, ieteicams nogaidīt 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

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)).

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 antikoagulejošās 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 lietošanu 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. Pacientiem 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 risks 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 spinālā anestēzija var būt nepieciešama pilnīga 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 asinsizplūdimam 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), ekařina asinsreces laiks (ECT) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču šie testi nav standartizēti, tāpēc rezultāti jāizvērtē 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). **Dabigatrāna koncentrācija plazmā >67 ng/ml** pirms nākamās devas lietošanas, var būt saistīta ar palielinātu asiņošanas risku.
Normāla dTT vērtība liecina par klīniski nenozīmīgu dabigatrāna antikoagulanta efektu.

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

Tests (minimālās vērtības)	
dTT [ng/ml]	>67
ECT [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	Nav datu*
aPTL [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>1,3
INR	Nevajadzētu veikt

* ECT netika noteikts pacientiem, kuriem VTE profilaksei pēc gūžas locītavas protezēšana vai ceļa locītavas protezēšanas lietoja 220 mg PRADAXA[®] vienreiz dienā.

Laiks: antikoagulantu parametri ir atkarīgi no asins parauga ņemšanas laika un no pēdējās devas lietošanas laika. 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 20–28 stundas pēc tādas pašas zāļu devas lietošanas (zemākā koncentrācija).

Ieteikumi pārdozēšanas gadījumiem

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
Tālr.: +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 jāsaazinās ar ZVA pa tālr.: 67078400.