

Svarīga informācija veselības aprūpes speciālistiem par zāļu riska mazināšanu

PRADAXA® (dabigatran etexilate) IZRAKSTĪŠANAS NORĀDĪJUMI

Teksta pēdējās pārskatīšanas datums 09/2019

Šajos norādījumos 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

Šie norādījumi sniedz ieteikumus par PRADAXA® lietošanu, lai mazinātu asiņošanas risku

- indikācijām;
- kontrindikācijām;
- rīcību operāciju gadījumos;
- devām;
- īpašām pacientu grupām ar iespējami augstāku asiņošanas risku;
- koagulācijas testiem un to interpretāciju;
- rīcību pārdozēšanas gadījumā
- pārdozēšanu;
- rīcību asiņošanas gadījumos;
- PRADAXA® Pacienta brīdinājuma kartīti un ieteikumus.

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

Indikācijas

- Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzartmiju ar vienu vai vairākiem riska faktoriem (NVPM), 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
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatīnīna 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 nesen 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 intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas
- Vienlaikus terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, piemēram:
 - nefrakcionētu heparīnu (NFH),
 - mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.),
 - heparīna atvasinājumiem (fondaparīnuks utt.),
 - perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt), izņemot specifiskus gadījumus. Tie ir antikoagulantu terapijas pārejas gadījumi, kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās vai kad NFH tiek lietots katetra ablācijas procedūras laikā priekškambaru mirdzartmijas ārstēšanai.
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi
- Vienlaikus terapija ar šādiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem: ketokonazolu, ciklosporīniem, itrakonazolu, dronedaronu un glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju sistēmiskai lietošanai
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību

Devas

Shēma 150 mg

	Ieteicamās devas
<u>Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar NVPM, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori (SPAF)</u>	300 mg PRADAXA®, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā
<u>Dziļo vēnu trombozes (DzVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšana un recidivējošas DzVT un PE profilakse pieaugušajiem (DzVT/PE)</u>	300 mg PRADAXA®, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā pēc vismaz 5 dienu ārstēšanas ar parenterālu antikoagulantu

Devas samazināšana

Shēma 110 mg

<u>Ieteicama devas samazināšana</u>	
80 gadus veci vai vecāki pacienti	220 mg PRADAXA® dienas deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā
Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto verapamilu	
<u>Apsverama devas samazināšana</u>	
Pacienti 75-80 gadu vecumā	Jāizvēlas 300 mg vai 220 mg PRADAXA® dienas deva, pamatojoties uz trombembolijas riska un asiņošanas riska izvērtējumu konkrētajam pacientam
Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30-50 ml/min)	
Pacienti ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo atvilti	
Citi pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku	

Lietošanas ilgums

Indikācija	Lietošanas ilgums
<u>SPAF</u>	Terapija jāturpina ilgstoši.
DzVT/PE	Terapijas ilgums jānosaka individuāli pēc rūpīgas ārstēšanas sniegto ieguvumu izvērtēšanas salīdzinājumā ar asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). 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.

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).
- Nieru funkcija jānovērtē arī tādās 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 mg/dl:

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

- kreatinīns μmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{karmaņa masa [kg]} (\times 0,85 \text{ sievietēm})}{\text{seruma kreatinīns [μmol/l]}}$$

Pāreja

No PRADAXA[®] terapijas uz parenterālu antikoagulantu

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

Pārejas shēma uz parenterāliem antikoagulantiem

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)).

Pārejas shēma no parenterāliem antikoagulantiem

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

Pamatojoties uz CrCL, uzsākšana jāpielāgo sekojoši:

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

Pārejas shēma uz KVA

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.

Pārejas shēma no KVA

Kardioversija

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

Katetra ablācijas procedūra priekškambaru mirdzāritmijas ārstēšanai (SPAF)

Pacientiem, kuri lieto PRADAXA[®] 150 mg divas reizes dienā, var veikt katetra ablācijas procedūru. PRADAXA[®] lietošana nav jāpārtrauc.

Dati par PRADAXA 110 mg lietošanu divas reizes dienā nav pieejami.

Perkutānā koronārā intervence (PKI) ar stentēšanu

Pacientus ar nevalvulāru priekškambaru mirdzāritmiju, kuriem tiek veikta PKI ar stentēšanu, drīkst ārstēt ar Pradaxa kombinācijā ar antiagregantiem pēc hemostāzes nodrošināšanas.

Lietošanas veids

PRADAXA® paredzēta iekšķīgai lietošanai

- Kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. PRADAXA® 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.

Īpašas pacientu grupas ar iespējami augstāku asiņošanas risku

Pacientiem ar palielinātu asiņošanas risku (skatīt 1. tabulu) nepieciešama rūpīga asiņošanas vai anēmijas pazīmju vai simptomu novērošana, īpaši gadījumos ar kombinētiem riska faktoriem. Neskaidras hemoglobīna un/vai hematokrīta vai asinsspiediena pazemināšanās gadījumos jāmeklē asiņošanas vieta. Koagulācijas tests (skatīt sadaļu "Koagulācijas testi un to interpretēšana") 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.

Dzīvību apdraudošas vai nekontrolējamas asiņošanas situācijās, kad nepieciešama ātra dabigatrāna antikoagulējošās darbības pārtraukšana, ir pieejams PRAXBIND® (idarucizumabs)- specifiskas antikoagulējošo darbību neitralizējošas zāles.

1. tabulā: Asiņošanas risku palielinošie faktori*

Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums ≥ 75 gadi
Faktori, kuru ietekmē pieaug dabigatrāna koncentrācija plazmā	<p>Būtiskākie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vidēji smagi nieru darbības traucējumi ($CrCL$ 30–50 ml/min)[†] • Spēcīgi P-gp[†] inhibitori (skatīt sadaļu "Kontrindikācijas") • Vieglu vai vidēji spēcīgu P-gp inhibitoru (piem., amiodarons, verapamils, hinidīns un tikagrelors) vienlaicīga lietošana <p>Mazāk nozīmīgie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neliela ķermeņa masa (<50 kg)
Farmakodinamiskā mijiedarbība	<ul style="list-style-type: none"> • Acetilsalicilskābe un citi antiagreganti, piemēram, klopidogrelis • Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi • 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

Rīcība operāciju gadījumos

Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

PRADAXA® 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

PRADAXA® 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

PRADAXA® 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. Zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumus skatīt 2. tabulā.

2. tabulā: Zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumi pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām.

Nieru funkcija (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	PRADAXA® 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

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 laikā nav nepieciešams regulārs klīniskais monitorings.

Gadījumos, kad ir aizdomas par pārdozēšanu vai ar PRADAXA® ārstēti pacienti nonāk slimnīcu neatliekamās palīdzības nodaļās, var būt lietderīgi novērtēt antikoagulanta efekta statusu.

- **INR**

INR tests nav ticams pacientiem, kuri lieto PRADAXA®, un to nevajadzētu veikt.

- **Aktivētā parciālā tromboplastīna laiks aPTL**

aPTL tests sniedz aptuvenas norādes par antikoagulācijas līmeni, tomēr tas nav izmantojams precīzai antikoagulācijas efekta noteikšanai.

- **Atšķaidītā trombīna laiks (dTT), trombīna laiks (TT), ekarīna asinsreces laiks (ECT)**

Starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulanta iedarbību novēro ciešu korelāciju.

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

Normāla dTT vērtība liecina par klīniski nenozīmīgu dabigatrāna antikoagulanta efektu. TT un ECT var sniegt noderīgu informāciju, taču šie testi nav standartizēti, tāpēc rezultāti jāizvērtē uzmanīgi.

3. tabula: 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).

Pārdozēšana

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas statusu var palīdzēt noteikt koagulācijas testi. Pārmērīgas antikoagulācijas gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt PRADAXA® lietošanu. Tā kā dabigatrans izdalās galvenokārt caur nierēm, jā saglabā atbilstoša diurēze. Tā kā spēja saistīties ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrans ir dializējams; klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota klīniskā pieredze, kas pierādītu šāda ārstēšanas paņēmiena lietderību. PRADAXA® pārdozēšana var izraisīt asiņošanu. Hemorāģisku komplikāciju gadījumos ārstēšana jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas cēlonis. (skatīt sadaļu “Rīcība asiņošanas gadījumos”). Jāveic atbilstoša uzturoša ārstēšana, piemēram, medicīniskās ogles lietošana var mazināt dabigatransa absorbciju.

Rīcība asiņošanas gadījumos

Situācijās, kad nepieciešama ātra PRADAXA® antikoagulējošās darbības pārtraukšana (dzīvībai bīstamas vai nekontrolējamas asiņošanas vai pirms steidzamām ķirurģiskām manipulācijām/neatliekamām procedūrām), ir pieejamas specifiskas antikoagulējošo darbību neitralizējošas zāles (PRAXBIND®, idarucizumabs).

Atkarībā no klīniskās situācijas, 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.

Var apsvērt koagulācijas faktoru koncentrātu (aktivēto vai ne-aktivēto) vai rekombinētā VIIa faktora lietošanu. Dati par to lietderību klīniskos apstākļos ir ļoti ierobežoti.

PRADAXA® pacienta brīdinājuma kartīte un ieteikumi

Pacienta brīdinājuma kartīte ir PRADAXA® iepakojuma sastāvdaļa. Visi pacienti jāinformē par nepieciešamību vienmēr nesāt līdz 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
Tālr: +371 67 240 011

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā, ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) elektroniski ZVA mājaslapā www.zva.gov.lv, klikšķinot uz izvēlnes “Ziņot par zāļu blaknēm, negadījumiem ar ierīcēm, biovigilanci” un izvēloties “Ziņo par zāļu blaknēm”, un “Ārstniecības personas, farmaceita ziņojuma veidlapa”. Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsaazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438

Teksta pēdējās pārskatīšanas datums 09/2019