

Svarīga informācija veselības aprūpes speciālistiem par zāļu riska mazināšanu

PRADAXA® (dabigatrāna eteksilāts)
IZRAKSTĪŠANAS NORĀDĪJUMI

Teksta pēdējās pārskatīšanas datums 09/2019

Šajos norādījumos sniegtie ieteikumi ir attiecināmi tikai uz VTE primārās profilakses indikāciju, lietojot PRADAXA® vienu reizi dienā.

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

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

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 (VTEp).

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 (fondaparīnuksu utt.),
 - perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksbāns, 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 laikā priekškambaru mirdzaritmijas 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 220 mg

	Ārstēšanas uzsākšana operācijas dienā 1-4 stundas pēc operācijas pabeigšanas	Uzturošā deva, sākot ar pirmo dienu pēc operācijas	Uzturošās devas lietošanas ilgums
Pacienti pēc plānveida ceļa locītavas protezēšanas	viena 110 mg PRADAXA® kapsula	220 mg PRADAXA® vienu reizi dienā divu 110 mg kapsulu veidā	10 dienas
Pacienti pēc plānveida gūžas locītavas protezēšanas			28-35 dienas

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.

Devas samazināšana

Shēma 150 mg

	Ārstēšanas uzsākšana operācijas dienā 1-4 stundas pēc operācijas pabeigšanas	Uzturošā deva, sākot ar pirmo dienu pēc operācijas	Uzturošās devas lietošanas ilgums
Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30-50 ml/min)	viena 75 mg PRADAXA® kapsula	150 mg PRADAXA® vienu reizi dienā divu 75 mg kapsulu veidā	10 dienas (pēc ceļa locītavas protezēšanas) vai 28-35 dienas (pēc gūžas locītavas protezēšanas)
Pacienti, kuri lieto verapamilu, amiodaronu, hinidīnu			
75 gadus veci vai vecāki pacienti			

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar PRADAXA® un verapamilu, jāapsver iespēja samazināt devu līdz 75 mg vienu reizi dienā.

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 ārstēšanas laikā ar PRADAXA®, ja ir aizdomas par pavājinātu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos).

***Cockcroft-Gault formula:**

- kreatinīns mg/dl:

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

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

Pāreja

No PRADAXA® terapijas uz parenterālu antikoagulantu

Pirms pāriet no PRADAXA® uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

Shēma

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)).

Shēma

Lietošanas veids

PRADAXA® paredzēta iekšķīgai lietošanai.

- PRADAXA® var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kapsula jānorij vesela, uzdzērot 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 rodas klīniski nozīmīga asiņošana, ārstēšana jāpārtrauc.

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

1. tabula: Asiņošanas riska 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 (<i>CrCL</i> 30–50 ml/min)† • Spēcīgu P-gp‡ inhibitoru vienlaicīga lietošana (skatīt sadaļu “Kontrindikācijas”) • Vieglu vai vidēji spēcīgu P-gp‡ inhibitoru (piemēram, amiodarons, verapamils, hinidīns, tikagrenols) 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, klopidogrels • Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) • 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 atvilkis • Nesen veikta biopsija vai nozīmīga trauma • Bakteriāls endokardīts

* Informāciju par īpašām pacientu grupām, kurām nepieciešama 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

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 neatliekamās 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. tabula: Noteikumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu 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 gadījumā nav nepieciešams regulārs klīniskais monitorings.

Gadījumos, kad ir aizdomas par pārdozēšanu vai ar PRADAXA[®] ārstēti pacienti nonāk slimnīcu neatliekamās palīdzības nodaļās vai pirms ķirurģiskām manipulācijām, var būt lietderīgi novērtēt antikoagulācijas statusu.

- **INR**

INR tests nav ticams pacientiem, kuri lieto PRADAXA[®], un tāpēc 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 dabīgatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulantu iedarbību novēro ciešu korelāciju. Kvantitatīvai dabīgatrāna koncentrācijas plazmā aprēķināšanai, ir radīti dažādi kalibrētā dabīgatrāna testi, kas balstīti uz dTT. Dabīgatrāna koncentrācija plazmā >67 ng/ml pirms nākamās devas lietošanas, var būt saistīta ar palielinātu asiņošanas risku.

Normāla dTT vērtība liecina par klīniski nenozīmīgu dabīgatrāna antikoagulantu 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 nākamās 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]	>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).

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 nekontrolējamās 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 pārstāvēniecību:

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 “Ziņot par zāļu blaknēm”, un “Ārstniecības personas, farmaceita ziņojuma veidlapa”. Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsaazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438

Teksta pēdējās pārskatīšanas datums 09/2019