

[ТИТУЛ]

ПРАДАКСА® (дабігатрану етексилат)
КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА

Оновлено Січень 2016

Рекомендації у цьому керівництві стосуються тільки показань:

- Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ і ЛЕ у дорослих.

Це керівництво містить рекомендації щодо використання препарату Прадакса® (дабігатрану етексилат) з метою зменшення ризику кровотеч, включаючи:

- Показання
- Протипоказання
- Дозування
- Спеціальні групи пацієнтів
- Коагуляційні тести та їх інтерпретація
- Рекомендації у випадку передозування

Дане керівництво не замінює Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Прадакса¹

Показання

- Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА), вік ≥ 75 років, серцева недостатність (Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів (НАК), клас $\geq II$), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія.
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ і ЛЕ у дорослих.

Протипоказання

- Відома підвищена чутливість до дабігатрану або дабігатрану етексилату, або до будь-якого з інгредієнтів препарату.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Активні клінічно значущі кровотечі.
- Пошкодження або стан, який розглядається як істотний фактор ризику значних кровотеч, зокрема поточна або нещодавня шлунково-кишкова виразка, наявність злоякісних пухлин з високим ризиком кровотечі, нещодавнє пошкодження головного або спинного мозку, хірургічна операція на спинному мозку або офтальмологічна хірургічна операція, нещодавня внутрішньомозкова кровотеча, відоме або підозрюване

езофагеальне варикозне розширення судин, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або значні інтраспінальні або інтрацеребральні судинні патології.

- Одночасне застосування будь-якого антикоагуляційного лікарського засобу, такого як нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, дальтепарин та ін.), похідні гепарину (фондапаринукс та ін.), пероральні антикоагулянти (варфарин, ривароксабан, апіксабан та ін.), за винятком випадків переходу із або на антикоагулянтну терапію або коли НФГ застосовують у дозах, необхідних для підтримання відкритого центрального венозного або артеріального катетера.
- Порушення функції печінки або захворювання печінки, що може вплинути на виживання.
- Одночасне лікування системним кетоконазолом, циклоспорином, ітраконазолом та дронедароном.
- Штучний клапан серця, що потребує антикоагулянтної терапії.

Хворі на рак з ТГВ/ЛЕ

Ефективність та безпека застосування препарату Прадакса® під час лікування ТГВ/ЛЕ та запобігання ТГВ/ЛЕ для данної групи пацієнтів не досліджувалися.

Дозування

Рекомендована добова доза 150 мг два рази на добу

Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше факторів ризику

Рекомендована доза препарату становить 300 мг – по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу. Лікування повинно бути довготривалим.

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ і ЛЕ у дорослих.

Рекомендована доза препарату становить 300 мг – по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу - після п'ятиденної терапії парентеральним антикоагулянтом. Тривалість лікування необхідно визначати індивідуально після ретельної оцінки користі лікування та ризику кровотечі. Короткотривале лікування (не менше 3 місяців) повинно базуватися на тимчасових факторах ризику (таких як нещодавня операція, травма, іммобілізація), а довготривале лікування повинно базуватися на постійних факторах ризику або ідіопатичному ТГВ або ЛЕ.

Знижена доза для спеціальної групи пацієнтів*

Зниження добової дози до 220 мг (по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу) рекомендовано:

- **пацієнтам віком від 80 років** слід приймати добову дозу 220 мг (по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу);

- пацієнтам, які **одночасно застосовують верапаміл** слід зменшити добову дозу до 220 мг (по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу).

Зниження добової дози до 220 мг (по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу), що визначаються індивідуально:

- пацієнтам віком 75-80 років слід приймати добову дозу 300 мг (по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу). Доза 220 мг (добову дозу 220 мг (по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу) може бути визначена індивідуально лікарем на основі оцінки тромбоемболічного ризику та ризику кровотечі;
- пацієнтам з помірною нирковою недостатністю слід приймати добову дозу 300 мг (по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу). Доза 220 мг (добову дозу 220 мг (по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу) може бути визначена індивідуально лікарем на основі оцінки тромбоемболічного ризику та ризику кровотечі;
- пацієнтам з гастритом, езофагітом або гастроєзофагеальним рефлюксом - доза 220 мг (добову дозу 220 мг (по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу) може бути визначена індивідуально лікарем ;
- інші пацієнти з підвищеним ризиком кровотечі (див. стор. 7-8).

Спосіб застосування:

- Капсулу можна приймати незалежно від вживання їжі. Капсулу слід ковтати цілою, запиваючи склянкою води для полегшення потрапляння в шлунок.
- Не слід розламувати, жувати або висипати гранули з капсули, оскільки це може підвищити ризик кровотечі

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ оцінки ФУНКЦІЇ НИРОК У ВСІХ ПАЦІЄНТІВ

- Перед початком терапії препаратом ПРАДАКСА функцію нирок слід оцінити шляхом розрахунку кліренсу креатиніну для виключення пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю ($\text{CrCL} < 30 \text{ мл/хв}$)
- Під час терапії препаратом ПРАДАКСА слід оцінювати ниркову функцію щонайменше 1 раз на рік або частіше за потреби у певних клінічних ситуаціях, якщо очікується, що ниркова функція може знижуватися або погіршуватися (наприклад при гіповолемії, дегідратації, сумісному застосуванні з певними лікарськими засобами та ін.).
- Пацієнтам старше 75 років та пацієнтам з нирковою недостатністю, які застосовують препарат ПРАДАКСА, слід оцінювати ниркову функцію щонайменше 1 раз на рік

метод Кокрофта-Голта.

- Для креатиніну в мг/дл:
$$\frac{(140 - \text{вік [роки]}) \times \text{маса тіла [кг]} \times (0,85 \text{ для жінок})}{72 \times \text{креатинін плазми [мг/дл]}}$$
- Для креатиніну в мкмоль/л:
$$\frac{1,23 \times (140 - \text{вік [роки]}) \times \text{маса тіла [кг]} \times (0,85 \text{ для жінок})}{\text{креатинін плазми [мкмоль/л]}}$$

Цей метод рекомендований для оцінки кліренсу креатиніну пацієнтів перед початком та під час лікування ПРАДАКСОЮ.

- Пацієнти, у яких розвинулась гостра ниркова недостатність, повинні припинити застосування ПРАДАКСИ.

СПЕЦІАЛЬНА ГРУПА ПАЦІЄНТІВ З ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ КРОВОТЕЧІ

Пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі (див. Таблицю 1 на наступній сторінці) слід ретельно контролювати клінічно (щодо ознак кровотечі або анемії) протягом лікування, особливо при поєднанні факторів ризику

Індивідуальна корекція дози можлива за рішенням лікаря після оцінки потенційних переваг і ризиків для кожного пацієнта.

Тест на коагуляцію (див. розділ «Коагуляційні тести та їх інтерпретація») може допомогти виявити пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі, спричиненої надмірною експозицією дабігатрану.

Якщо виявлено надмірну експозицію дабігатрану в пацієнтів із високим ризиком кровотечі, рекомендується доза 220 мг – по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу. У разі клінічно значущої кровотечі лікування слід припинити.

Як і інші антикоагулянти, дабігатрану етексилат слід з обережністю застосовувати при станах з високим ризиком кровотечі. Кровотеча може виникнути у будь-якому місці під час лікування дабігатраном.

При зниженні рівня гемоглобіну з нез'ясованих причин та/або гематокриту або зниженні артеріального тиску потрібно дослідити наявність кровотеч.

В ситуаціях, коли з'являється ризик для життя або неконтрольованої кровотечі, коли необхідна швидка відміна антикоагуляційного ефекту дабігатрану, доступний специфічний препарат зворотної дії (Праксбайнд, ідаруцизумаб), (див. розділ «Рекомендації у випадках передозування 1,2»).

Таблиця 1* підсумовує фактори, що сприяють збільшенню геморагічного ризику

Фармакодинамічні і кінетичні фактори	Вік ≥ 75 років
Фактори підвищення рівня дабігатрану у плазмі крові	<u>Значні</u> • Помірна ниркова недостатність (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв)**. • Одночасне застосування інгібіторів P-gr** (деякі інгібітори P-gr протипоказані). <u>Незначні</u> • Низька маса тіла (< 50 кг).
Фармакодинамічні взаємодії	• Ацетилсаліцилова кислота. • Нестероїдні протизапальні лікарські засоби. • Клопідогрель. • СІЗЗС або СІЗЗН**. • Інші лікарські засоби, які можуть погіршувати гемостаз.

Захворювання/процедури з ризиком кровотеч	• Вроджені або набуті розлади згортання крові. • Тромбоцитопенія або функціональні дефекти тромбоцитів. • Нещодавня біопсія або масивна травма. • Бактеріальний ендокардит. • Езофагіт, гастрит або гастроєзофагеальний рефлюкс.
---	--

* Для спеціальної групи пацієнтів, які потребують зменшеної дози, див. розділ «Дози».

** Р-gp — Р-глікопротеїн, СІЗЗС — накопичені інгібітори селективного серотоніну, СІЗЗН — накопичені інгібітори серотоніну норепінефрину.

Зміна препарату

Перехід з Прадакса на парентеральний антикоагулянт

Перед переходом з прийому дабігатрану етексилату на парентеральний антикоагулянт рекомендується зачекати 12 годин після прийому останньої дози.

Перехід з парентерального антикоагулянту на Прадакса

Припиняють прийом парентерального антикоагулянту та приймають дабігатрану етексилат за 0-2 години до часу ймовірного застосування альтернативної терапії або у момент припинення лікування, якщо потрібне продовження терапії (наприклад внутрішньовенний нефракціонований гепарин)

Перехід із застосування ПРАДАКСИ на прийом агоністів вітаміну К (АВК)

Умови переходу на застосування АВК на основі CrCl (кліренсу креатиніну):

- CrCl $\geq$ 50 мл/хв, початок застосування АВК – 3 дні до припинення застосування дабігатрану етексилату;
- CrCl $\geq$ 30- <50 мл/хв, початок застосування АВК – 2 дні до припинення застосування дабігатрану етексилату.

Оскільки ПРАДАКСА може підвищити міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), то МНВ буде краще відображати ефект АВК лише через 2 дні після припинення застосування ПРАДАКСИ. До цього часу МНВ слід розглядати з обережністю.

Перехід із застосування агоністів вітаміну К (АВК) на застосування ПРАДАКСИ.

Застосування антагоністів вітаміну К слід припинити. Дабігатрану етексилат можна застосовувати, як тільки міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) становить < 2.

Кардіоверсія (запобігання ІНФП, ТГВ/ЛЕ).

Пацієнти можуть застосовувати дабігатрану етексилат при кардіоверсії.

Операції та втручання

Пацієнти, які застосовують дабігатрану етексилат та, яким необхідні хірургічні або інвазивні процедури, мають підвищений ризик кровотечі. Тому хірургічне втручання може потребувати тимчасового припинення застосування дабігатрану етексилату.

Кліренс дабігатрану у пацієнтів з нирковою недостатністю може тривати довше. Це має бути прийняте до уваги до початку будь-якої процедури.

Невідкладна хірургія або ургентні процедури

Препарат ПРАДАКСА потрібно тимчасово відмінити. У випадках коли необхідно швидке зниження антикоагулянтної дії дабігатрану, існує специфічний препарат зворотної дії (ПРАКСБАЙНД, ідаруцизумаб) до ПРАДАКСА.

Відміна дії дабігатрану спостерігається у пацієнтів з ризиками тромбозу, внаслідок їх основного захворювання. Лікування ПРАДАКСОЮ, може бути відновлено через 24 години після прийому ПРАКСБАЙНД (ідаруцизумаб), якщо стан пацієнта клінічно стабільний, та було досягнуто адекватного гемостазу.

Підгостра хірургія/оперативні втручання

Препарат ПРАДАКСА потрібно тимчасово відмінити. Хірургічні втручання необхідно відкласти, по можливості на 12 годин після прийому останньої дози. Якщо операцію неможливо перенести можливе збільшення ризику кровотечі. Потрібно провести аналіз співвідношення ризиків кровотечі та невідкладності операції. (для кардіоверсії див нижче).

Планова хірургія

Якщо можливо, препарат ПРАДАКСА, повинен бути відмінено, щонайменше за 24 години перед інвазивними або хірургічними процедурами. У пацієнтів з високим ризиком кровотечі або при масивних хірургічних втручаннях, коли може бути необхідним застосування гемостазу, приймається рішення про припинення застосування ПРАДАКСА за 2-4 дні перед операцією. Період виведення дабігатрану у пацієнтів з нирковою недостатністю може подовжуватися. Це потрібно враховувати перед проведенням будь-яких процедур.

Таблиця 2 містить правила припинення лікування перед інвазивними або хірургічними процедурами.

Ниркова функція (кліренс креатиніну, мл/хв)	Передбачуваний період напіввиведення (години)	Припинення застосування дабігатрану до хірургічного втручання	
		Високий ризик кровотечі або значного оперативного втручання	Стандартний ризик
≥ 80	~ 13	за 2 доби	за 24 години
≥ 50 - < 80	~ 15	за 2–3 доби	за 1–2 доби
≥ 30 - < 50	~ 18	за 4 доби	за 2–3 доби (> 48 годин)

Спинномозкова анестезія/епідуральна анестезія/люмбальна пункція.

Процедури, такі як спинномозкова анестезія, можуть потребувати повної гемостатичної функції.

Ризик появи спинномозкової чи епідуральної гематоми може підвищитись у випадках травматичної чи повторної пункції та подовженого післяопераційного застосування епідуральних катетерів. Після видалення катетера слід зачекати щонайменше 2 години до прийому першої дози ПРАДАКСА. Такі пацієнти потребують ретельного спостереження щодо неврологічних симптомів та симптомів спинномозкової або епідуральної гематоми.

Коагуляційні тести та їх інтерпретація

ПРАДАКСА, в цілому, не потребує рутинного клінічного моніторингу, ні для короткострокового, ні для довгострокового лікування.^{3,4}

Однак, у випадку підозри на передозування хворих, які приймали препарат Прадакса®, після потрапляння у відділення невідкладної допомоги, це може бути доцільно для оцінки антикоагулянтного стану.

Існує тісний взаємозв'язок між концентрацією в плазмі дабігатрану і ступенем ефекту антикоагулянту^{1,2}. Тромбіновий час (ТЧ), час згортання крові (ЧЗК) та активований частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ) можуть надати корисну інформацію, але тести не стандартизовані і результати слід інтерпретувати з обережністю.

аЧТЧ

Тест аЧТЧ є широко доступним і забезпечує приблизний показник інтенсивності антикоагуляції, яка досягається за допомогою дабігатрану. Однак, тест аЧТЧ має обмежену чутливість і не підходить для точного кількісного визначення антикоагулянтного ефекту, особливо при високих концентраціях дабігатрану у плазмі. Високі значення аЧТЧ слід інтерпретувати з обережністю.

МНВ

Тест МНВ є ненадійним для пацієнтів, які приймають препарат ПРАДАКСА, та може мати хибні позитивні показники МНВ. Тому тести МНВ не слід застосовувати.

Вимірювання концентрації дабігатрану в плазмі

Для кількісного вимірювання концентрації дабігатрану в плазмі, існує кілька аналізів дабігатрану на основі тромбінованого часу з розведенням (рТЧ). Визначення рТЧ¹ > 200 нг/мл концентрації дабігатрану в плазмі до наступного прийому препарату може бути пов'язаним з більш високим ризиком виникнення кровотечі¹. Звичайне визначення рТЧ не вказує на жодні клінічно значущі антикоагулянтні впливи дабігатрану.

Таблиця 3 показує порогові значення коагуляційного тесту (тобто перед наступним прийомом препарату), що може бути пов'язано з підвищеним ризиком кровотечі. Зверніть увагу: у перші 2-3 дні після операції можуть бути виявлені помилкові тривалі показники.^{2,3}

Тест	Результат
рТЧ [нг/мл]	> 200
ЧЗК [х-кратна верхня межа норми]	> 3
аЧТЧ [х-кратна верхня межа норми]	> 2
МНВ	не потрібно проводити

Часова точка: антикоагулянтні параметри залежать від часу, коли брали пробу крові по відношенню до часу, коли попередня доза була прийнята. Проба крові, отримана через 2 години після прийому препарату Прадакса® — (пік рівня) матиме різні (більш високі) результати по всіх тестах згортання в порівнянні із зразком крові, взятої через 10–16 годин після прийому тієї ж дози препарату

Рекомендації у випадку передозування

Дози ПРАДАКСА, що перевищують рекомендовані, призводять до підвищення ризику кровотечі.

У випадку підозри на передозування тест на коагуляцію може допомогти визначити ризик кровотечі. Надмірна протидія згортанню може потребувати припинення лікування препаратом ПРАДАКСА®.

У разі геморагічних ускладнень лікування слід припинити та з'ясувати джерело кровотечі. Оскільки дабігатран виводиться головним чином нирками, то слід підтримувати адекватний діурез. В залежності від клінічної ситуації, слід розглянути необхідність проведення відповідного лікування, наприклад хірургічного гемостазу чи відновлення об'єму циркулюючої крові.^{1,2} Або переглянути можливість застосування препаратів свіжої цільної крові, свіжозамороженої плазми та/або тромбоцитарний концентрат у випадках, коли є тромбоцитопенія або застосовувалися антиагреганти тривалої дії. Все симптоматичне лікування, повинно застосовуватись лише за рішенням лікаря.

В ситуаціях, коли необхідна швидка відміна антикоагуляційного ефекту препарату ПРАДАКСА, (ризик для життя або неконтрольованої кровотечі, або для невідкладної хірургія/ургентних процедур) - доступний специфічний препарат зворотної дії (ПРАКСБАЙНД, ідаруцизумаб).

Можуть розглядатися концентрати коагуляційних факторів (активовані або не активовані) або рекомбінантного фактора VIIa. Існують деякі експериментальні дані щодо підтримки ролі зазначених агентів у реверсуванні антикоагуляційного ефекту дабігатрану, але дані щодо їх користі в клінічних проявах, а також можливого ризику відновлення симптомів тромбоемболії дуже обмежені.

Коагуляційні тести можуть стати недостовірними після застосування запропонованих концентратів коагуляційних факторів. Слід виявляти обережність при тлумаченні цих тестів.

Оскільки зв'язування з білками плазми низьке, дабігатран може виводитися за допомогою діалізу; клінічний досвід застосування діалізу обмежений.

Консультація експерта з коагуляції може бути розглянута у випадку значної кровотечі (при наявності данного експерта).

Прадакса® Картка-пам'ятка пацієнта

Пацієнту необхідно пояснити як вести картку-пам'ятку та в яких випадках надавати її лікарям. Пацієнту слід зберігати картку-пам'ятку весь час та показувати її під час візиту до лікаря.

Пацієнт має бути проінформований про необхідність інформувати про скарги та ознаки кровотечі та під час звернення за медичною допомогою.

Посилання:

1. Інструкція для медичного застосування препарату Прадакса®.
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.

PRADAXA® is a registered trademark of Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG and used under license.