

ПРАДАКСА® (дабігатрану етексилат)
КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА
щодо первинного запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням.

Оновлено Січень 2016

Рекомендації у цьому керівництві стосуються тільки показання "Первинне запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням у пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба" з використанням одноразової добової дози.

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

- Показання
- Протипоказання
- Дозування
- Рекомендації для оцінки функції нирок у всіх пацієнтів
- Спеціальна група пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі
- Зміна препарату
- Операції та втручання
- Коагуляційні тести та їх інтерпретація
- Рекомендації у випадку передозування
- Картка-пам'ятка для пацієнта та консультування

Дане керівництво не замінює Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Прадакса¹

Показання

Первинне запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням у пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба.¹

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, таких 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.

Дозування¹

- Застосування слід розпочати перорально через 1–4 години після завершення операції по 1 капсулі (по 110 мг)
- після цього продовжувати приймати по 2 капсули по 110 мг (220 мг) 1 раз на день, усього протягом 10 днів (при заміні колінного суглобу) або 28–35 днів (при заміні тазостегнового суглоба)

Рекомендована добова доза 2 капсули по 110 мг 1 раз на день¹

Зверніть увагу: Якщо не відбувся гемостаз у ділянці поверхні рани, то початок лікування слід відкласти. Якщо лікування не розпочалося в день операції, тоді слід розпочати з 2 капсул на день.

Спеціальна група пацієнтів зі зменшеною добовою дозою (див. нижче):

- Пацієнти віком 75 років і старше
- помірна ниркова недостатність (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв)
- одночасне застосування верапамілу, або аміодарону, або хінідину

Дози, рекомендовані для спеціальної групи пацієнтів:

- Застосування слід розпочати перорально через 1–4 години після завершення операції по 1 капсулі (по 75 мг)

- після цього продовжувати приймати по 2 капсули по 75 мг (150 мг) 1 раз на день, усього протягом 10 днів (при заміні колінного суглобу) або 28–35 днів (при заміні тазостегнового суглоба)
- Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю, які застосовують одночасно дабігатрану етексилат та верапаміл, слід знизити дозу препарату ПРАДАКСА до 75 мг на добу.

Спосіб застосування:

- Капсулу Прадакса 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 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.).

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.

СПЕЦІАЛЬНА ГРУПА ПАЦІЄНТІВ З ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ КРОВОТЕЧІ

Пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі (див. Таблицю 1 на наступній сторінці) слід ретельно контролювати щодо ознак кровотечі або анемії.

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

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

При зниженні рівня гемоглобіну з нез'ясованих причин та/або гематокриту або зниженні артеріального тиску потрібно дослідити наявність кровотечі.
При виникненні значної кровотечі слід припинити лікування.

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)**. - Однотимчасне застосування інгібіторів P-гр** (деякі інгібітори P-гр 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 «Дозування».

** P-гр — P-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 24 години 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)

Операції та втручання:

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

Кліренс дабігатрану у пацієнтів з нирковою недостатністю може тривати довше. Це має бути враховано до початку будь-яких процедур.

Невідкладна хірургія або ургентні процедури

Препарат ПРАДАКСА потрібно тимчасово відмінити. У випадках коли необхідно швидко 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 препаратом ПРАДАКСА, 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, збільшується ризик розвитку кровотечі. Потрібно провести аналіз співвідношення ризиків кровотечі та невідкладності операції.

Планова хірургія

Якщо можливо, препарат ПРАДАКСА, потрібно відмінити, 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 дабігатрану етексилату. Такі пацієнти потребують ретельного спостереження щодо неврологічних симптомів та симптомів спинномозкової або епідуральної гематоми.

Коагуляційні тести та їх інтерпретація²

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 > 67

нг/мл концентрації дабігатрину в плазмі до наступного прийому препарату може бути пов'язаним з більш високим ризиком виникнення кровотечі.¹ 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]	> 67
ЧЗК [х-кратна верхня межа норми]	дані відсутні*
аЧТЧ [х-кратна верхня межа норми]	> 1,3
МНВ	не потрібно проводити

* ЧЗЕ не вимірювали у пацієнтів, які отримували 220 мг Pradaxa® один раз на день для профілактики ВТЕ після хірургічної операції з заміни тазостегнового або колінного суглоба.

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 20–28 годин після прийому тієї ж дози препарату

Рекомендації у випадку передозування

Дози дабігатрану етексилату, 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 видати Картку-пам'ятку та роз'яснити як зберігати 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.