

ПРАДАКСА® (дабігатрану етексилат)

КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА

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 застосування препарату ПРАДАКСА® з метою зменшення ризику кровотеч

- Показання
- Протипоказання
- Післяопераційне ведення
- Дозування
- Спеціальна група пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі
- Коагуляційні тести та їх інтерпретація
- Передозування
- Управління геморагічними ускладненнями
- Картка-пам'ятка для пацієнта та консультування

Дане керівництво не замінює Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу ПРАДАКСА®¹.

Введено в дію в 2020 році

ЗМІСТ

ПОКАЗАННЯ	3
ПРОТИПОКАЗАННЯ	3
ДОЗУВАННЯ	4
СПЕЦІАЛЬНІ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ З ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ КРОВОТЕЧІ	10
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ВЕДЕННЯ	12
КОАГУЛЯЦІЙНІ ТЕСТИ ТА ЇХ ІНТЕРПРЕТАЦІЯ	13
ПЕРЕДОЗУВАННЯ	15
УПРАВЛІННЯ ГЕМОРАГІЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ	15
КАРТКА-ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТА ТА КОНСУЛЬТУВАННЯ	15

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, 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 специфічних умов, зокрема 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 з такими сильними інгібіторами P-gp: системний кетоконазол, циклоспорин, ітраконазол, дронедазон та комбінація з фіксованою дозою глекапревір/пібрентасвір.
- Штучний клапан серця, що потребує антикоагулянтної терапії.


ДОЗУВАННЯ
РЕКОМЕНДОВАНА ДОБОВА ДОЗА

ДАБІГАТРАН
150 МГ
2 РАЗИ НА ДОБУ

	Рекомендована доза
Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь з одним або більше фактором ризику (запобігання ІНФП)	Рекомендована доза препарату ПРАДАКСА становить 300 мг: по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу
Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ і ЛЕ у дорослих	Рекомендована доза препарату ПРАДАКСА становить 300 мг: по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу - після п'ятиденної терапії парентеральним антикоагулянтом.



Лікування за допомогою
парентерального антикоагулянту



Закінчення
після 5 днів лікування



Початок прийому
ПРАДАКСА

ЗНИЖЕНА ДОЗА ДЛЯ СПЕЦІАЛЬНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ



	Рекомендована доза
<p><i>Рекомендоване зменшення дози</i></p> <p>Пацієнти віком від 80 років</p> <p>Пацієнти, які одночасно застосовують верапаміл</p>	<p>Добова доза ПРАДАКСИ становить 220 мг - по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу</p>
<p><i>Розглянути зменшення дози</i></p> <p>Пацієнти віком 75–80 років</p> <p>Пацієнти з помірною нирковою недостатністю (CrCL 30–50 мл/хв)</p> <p>Пацієнти з гастритом, езофагітом або гастроєзофагеальним рефлюксом</p> <p>Інші пацієнти з підвищеним ризиком кровотечі</p>	<p>Добову дозу ПРАДАКСИ 300 мг або 220 мг визначають на основі індивідуальної оцінки тромбоемболічного ризику та ризику кровотечі</p>

ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ

Показання	Тривалість лікування
ІНФП	Застосування препарату повинно бути довготривалим
ТГВ та ЛЕ	Тривалість лікування визначають індивідуально після ретельної оцінки користі лікування та ризику кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). 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.



РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ОЦІНКИ ФУНКЦІЇ НИРОК У ВСІХ ПАЦІЄНТІВ

- **Перед початком терапії препаратом ПРАДАКСА** функцію нирок слід оцінити шляхом розрахунку кліренсу креатиніну методом Кокрофта-Голта* для виключення пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (CrCL < 30 мл/хв)
- Слід оцінювати функцію нирок, якщо є підозра на погіршення функції нирок **під час терапії** (наприклад при гіповолемії, дегідратації, сумісному застосуванні з певними лікарськими засобами).
- У пацієнтів віком від 75 років та пацієнтів з нирковою недостатністю 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

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)} \times (0,85 \text{ для жінок})}{\text{креатинін плазми (мкмоль/л)}}$$



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.



Остання доза.
ПРАДАКСА



Зачекати
12 год



Почати лікування
за допомогою
парентерального
антикоагулянту

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).



Попередній
парентеральний
антикоагулянт



Починають прийом ПРАДАКСА
за 0–2 години до прийому
наступної дози парентерального
антикоагулянту



Не приймати
наступну дозу
парентерального
антикоагулянту

Перехід із застосування ПРАДАКСИ на антагоністи вітаміну К (АВК)

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

- CrCl ≥ 50 мл/хв, початок застосування АВК – за 3 дні до припинення застосування ПРАДАКСИ
- CrCl $\geq 30 - < 50$ мл/хв, початок застосування АВК – за 2 дні до припинення застосування ПРАДАКСИ



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 показник МНВ слід розглядати із застереженням.

Перехід із застосування антагоністів вітаміну К (АВК) на препарат ПРАДАКСА.

Застосування антагоністів вітаміну К слід припинити. ПРАДАКСА можна застосовувати, як тільки міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) становить $< 2,0$.



Кардіоверсія

Пацієнти можуть застосовувати ПРАДАКСУ при кардіоверсії.

Катетерна абляція при фібриляції передсердь (запобігання ІНФП).

Катетерна абляція може бути проведена у пацієнтів, що отримують препарат ПРАДАКСА у дозі 150 мг 2 рази на добу. Лікування препаратом ПРАДАКСА не потрібно переривати.

Дані про застосування препарату ПРАДАКСА 110 мг 2 рази на добу пацієнтам з катетерною абляцією відсутні.

Черезшкірна коронарна ангіопластика (ЧКА) зі стентуванням (ІНФП)

Пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які перенесли ЧКА зі стентуванням, можна лікувати за допомогою ПРАДАКСИ в комбінації з антитромбоцитарними засобами після досягнення гемостазу.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ:

ПРАДАКСУ ЗАСТОСОВУЮТЬ ПЕРОРАЛЬНО.



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



СПЕЦІАЛЬНІ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ З ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ КРОВОТЕЧІ

Пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі (див. Таблицю 1) слід ретельно контролювати щодо ознак кровотечі або анемії, особливо у випадках коли присутні обидва фактори ризику. При зниженні рівня гемоглобіну з нез'ясованих причин та/або гематокриту або зниженні артеріального тиску потрібно дослідити наявність кровотечі. Індивідуальна корекція дози можлива за рішенням лікаря після оцінки потенційних переваг і ризиків для кожного пацієнта (див. таблицю вище). Тест на коагуляцію (див. розділ «Коагуляційні тести та їх інтерпретація») може допомогти виявити пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі, спричиненої надмірною експозицією дабігатрану. При виникненні значної кровотечі слід припинити лікування. Якщо виявлено надмірну експозицію дабігатрану в пацієнтів із високим ризиком кровотечі, рекомендується зменшена доза 220 мг: по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу. У разі клінічно значущої кровотечі лікування слід припинити. В ситуаціях, коли з'являється ризик для життя або неконтрольована кровотеча, коли необхідна швидка відміна антикоагуляційного ефекту дабігатрану, доступний специфічний препарат зворотної дії (ПРАКСБАЙНД, ідаруцизумаб).⁹

Таблиця 1: Фактори ризику, що сприяють збільшенню геморагічного ризику*

Фармакодинамічні і кінетичні фактори	Вік \geq 75 років
Фактори підвищення рівня дабігатрану у плазмі крові	Значні <ul style="list-style-type: none">• Помірна ниркова недостатність (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв)[†]• Одночасне застосування сильних інгібіторів P-gp (див. розділ «Протипоказання»)• Одночасне застосування від легких до помірних інгібіторів P-gp (таких як аміодарон, верапаміл, хінідин та тикагрелор) Незначні <ul style="list-style-type: none">• Низька маса тіла (< 50 кг).
Фармакодинамічні взаємодії	<ul style="list-style-type: none">• Ацетилсаліцилова кислота та інші інгібітори агрегації тромбоцитів, такі як клопідогрель.• Нестероїдні протизапальні лікарські засоби.• СІЗЗС або СІЗЗН[†].• Інші лікарські засоби, які можуть погіршувати гемостаз.
Захворювання/процедури з ризиком кровотеч	<ul style="list-style-type: none">• Вроджені або набуті розлади згортання крові.• Тромбоцитопенія або функціональні дефекти тромбоцитів.• Езофагіт, гастрит або гастроєзофагеальний рефлюкс.• Нещодавня біопсія або масивна травма.• Бактеріальний ендокардит.

* Для спеціальних груп пацієнтів, які потребують зменшеної дози, див. розділ «Дозування».

[†] P-gp — P-глікопротеїн,

СІЗЗС — накопичені інгібітори селективного серотоніну,

СІЗЗН — накопичені інгібітори серотоніну норепінефрину.



ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ВЕДЕННЯ . 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 швидке зниження антикоагулянтної дії дабігатрану, існує специфічний препарат зворотної дії (ПРАКСБАЙНД, ідаруцизумаб) до ПРАДАКСА.

Відміна дії дабігатрану може піддавати ризику тромбозу пацієнтів, внаслідок 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. Див. Таблицю 2 щодо правил припинення лікування.

Таблиця 2: 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
$\geq 50 \leq 80$	~ 15	за 2–3 доби	за 1–2 доби
$\geq 30 \leq 50$	~ 18	за 4 доби	за 2–3 доби (> 48 годин)

Спинномозкова анестезія/епідуральна анестезія/люмбальна пункція

Ризик появи спинномозкової чи епідуральної гематоми може підвищитись у випадках травматичної чи повторної пункції та подовженого післяопераційного застосування епідуральних катетерів. Після вилучення катетера слід зачекати щонайменше 2 години до прийому першої дози ПРАДАКСИ. 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.^{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.

Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)

Тест МНВ є ненадійним для пацієнтів, які приймають препарат ПРАДАКСА і тести МНВ не слід застосовувати.

Активований частковий тромбoplastиновий час (aЧТЧ)

Тест aЧТЧ забезпечує приблизний показник антикоагулянтної інтенсивності і не підходить для точного кількісного визначення антикоагулянтного ефекту.

Розведений тромбіновий час (рТЧ), тромбіновий час (ТЧ), час згортання крові (ЧЗК)

Існує чітка кореляція між концентрацією дабігатрану в плазмі крові та ступенем антикоагулянтного ефекту^{1,2}. Для кількісного вимірювання концентрації дабігатрану в плазмі, існує кілька аналізів дабігатрану на основі рТЧ⁵⁻⁸. Визначення рТЧ¹ > 220 нг/мл концентрації дабігатрану 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. ТЧ та ЧЗК можуть надати корисну інформацію, але тести не стандартизовані.

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 (x-кратна верхня межа норми)	> 3
aЧТЧ (x-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



ПЕРЕДОЗУВАННЯ^{1,2}

У разі підозри на передозування тест на коагуляцію може допомогти визначити ризик кровотечі. Надмірна протидія згортанню може потребувати припинення лікування препаратом ПРАДАКСА. Так як дабігатран виводиться головним чином нирками, то слід підтримувати адекватний діурез. Оскільки зв'язування з білками плазми низьке, дабігатран може виводитися за допомогою діалізу; клінічний досвід застосування діалізу обмежений, щоб показати доцільності такого підходу в клінічних випробуваннях.

Передозування ПРАДАКСИ може призводити до кровотечі. У разі геморагічних ускладнень лікування слід припинити та з'ясувати джерело кровотечі (див. Розділ «Управління геморагічними ускладненнями»). Загальні підтримуючі заходи, такі як пероральний прийом активованого вугілля можуть бути застосовані для зменшення абсорбції дабігатрану.

УПРАВЛІННЯ ГЕМОРАГІЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ^{1,2,9}

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

В залежності від клінічної ситуації, слід розглянути необхідність проведення відповідного лікування, наприклад хірургічного гемостазу чи відновлення об'єму циркулюючої крові. Або переглянути можливість застосування препаратів свіжої цільної крові, свіжозамороженої плазми та/або тромбоцитарного концентрату у випадках, коли є тромбоцитопенія або застосовувалися антиагреганти тривалої дії. Можуть розглядатися концентрати коагуляційних факторів (активовані або не активовані) або рекомбінантного фактора VIIa. Однак клінічні дані дуже обмежені.



ПРАДАКСА КАРТКА-ПАМ'ЯТКА ПАЦІЄНТА

Пацієнту необхідно видати Картку-пам'ятку та роз'яснити як носити картку-пам'ятку та в яких випадках надавати її лікарям. Пацієнту слід носити з собою картку-пам'ятку весь час та показувати її під час візиту до лікаря.

Пацієнт має бути проінформований про необхідність повідомляти про скарги та ознаки кровотечі та коли звертатись за медичною допомогою.

Повідомлення про випадки побічних реакцій

Для звітування про побічні реакції та з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатись за телефоном: **+380 44 494 12 75**, факсом **+380 44 494 12 71**, або електронною поштою **PV_local_Ukraine@boehringer-ingenlheim.com**; або через сайт компанії **<http://www.boehringer-ingenlheim.ua>**. Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: **MEDUABIMedicalInformation.KBP@ boehringer-ingenlheim.com**

Про побічні реакції слід також повідомити Державний експертний центр МОЗ України за телефоном: +380 44 202 17 00 або за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>

Посилання:

1. Інструкція для медичного застосування препарату ПРАДАКСА®. <http://www.drlz.com.ua/>
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.
5. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). www.clottingtesting.com
6. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). <http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. NEJM 2015; 373: 511-20