

ПРАДАКСА® (дабігатрану етексилат)
капсули тверді по 75 мг та по 110 мг

КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА ЩОДО ПЕРВИННОГО ЗАПОБІГАННЯ ВЕНОЗНИМ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИМ УСКЛАДНЕННЯМ

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

Це керівництво містить рекомендації щодо застосування лікарського засобу ПРАДАКСА® з метою зменшення ризику кровотеч

- Показання
- Протипоказання
- Післяопераційне ведення
- Дозування
- Спеціальні групи пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі
- Коагуляційні тести та їх інтерпретація
- Передозування
- Лікування ускладнень, пов'язаних з кровотечею
- Картка-пам'ятка пацієнта та консультування

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

Дата останнього перегляду: 06.2024

ЗМІСТ

ПОКАЗАННЯ	3
ПРОТИПОКАЗАННЯ	3
ДОЗУВАННЯ	4
СПЕЦІАЛЬНІ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ З ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ КРОВОТЕЧІ	7
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ВЕДЕННЯ	9
КОАГУЛЯЦІЙНІ ТЕСТИ ТА ЇХ ІНТЕРПРЕТАЦІЯ	10
ПЕРЕДОЗУВАННЯ	12
ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З КРОВОТЕЧЕЮ	12
ПРАДАКСА® КАРТКА-ПАМ'ЯТКА ПАЦІЄНТА	13

ПОКАЗАННЯ

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

ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Відома підвищена чутливість до дабігатрану або дабігатрану етексилату, або до будь-якого з інгредієнтів лікарського засобу ПРАДАКСА® (далі ЛЗ ПРАДАКСА®).
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Активні клінічно значущі кровотечі.
- Ушкодження 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 анеризми або значні інтраспінальні або інтрацеребральні судинні патології.
- Одночасне застосування будь-якого антикоагулянтного 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, коли НФГ застосовують у дозах, необхідних для підтримання відкритого центрального венозного або артеріального катетера або коли НФГ застосовують протягом катетерної абляції при фібриляції передсердь.
- Порушення функції печінки або захворювання печінки, що може вплинути на виживання.
- Одночасне лікування з такими сильними інгібіторами Р-др: системний кетоконазол, циклоспорин, ітраконазол, дронедарон та фіксована комбінація глекапревір/пібрентасвір.
- Штучний клапан серця, що потребує антикоагулянтної терапії.


ДОЗУВАННЯ¹

**РЕКОМЕНДОВАНА ДОБОВА ДОЗА –
1 РАЗ НА ДОБУ 2 КАПСУЛИ ПО 110 МГ**

ДАБІГАТРАН
220
МГ

Групи пацієнтів	Початок лікування в день операції, 1–4 години після завершення операції	Підтримуюча доза, починаючи з першого дня після операції	Тривалість застосування підтримуючої дози
Пацієнти після хірургічної операції із заміни колінного суглоба	по 1 капсулі (по 110 мг) ЛЗ ПРАДАКСА®	220 мг ЛЗ ПРАДАКСА® 1 раз на добу: 2 капсули по 110 мг	10 днів
Пацієнти після хірургічної операції із заміни тазостегнового суглоба			28–35 днів

Зверніть увагу: якщо в післяопераційній фазі гемостаз не відбувся, то початок лікування слід відкласти. Якщо лікування не розпочалося в день операції, тоді слід розпочати з 2 капсул на день.

РЕКОМЕНДОВАНЕ ЗМЕНШЕННЯ ДОЗИ

**ЗНИЖЕНА ДОЗА ДЛЯ СПЕЦІАЛЬНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ –
1 РАЗ НА ДОБУ 2 КАПСУЛИ ПО 75 МГ**



Групи пацієнтів	Початок лікування в день операції, 1–4 години після завершення операції	Підтримуюча доза, починаючи з першого дня після операції	Тривалість застосування підтримуючої дози
Пацієнти з помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну CrCL 30–50 мл/хв)	по 1 капсулі по 75 мг ЛЗ ПРАДАКСА®	150 мг ЛЗ ПРАДАКСА® 1 раз на добу: 2 капсули по 75 мг	10 днів (операції із заміни колінного суглоба) або 28–35 днів (операції із заміни тазостегнового суглоба)
Пацієнти, які одночасно застосовують верапаміл*, аміодарон, хінідин			
Пацієнти віком від 75 років			

* Для пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок, які одночасно застосовують верапаміл, рекомендоване зменшення дози до 75мг одноразово на добу.



РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ОЦІНКИ ФУНКЦІЇ НИРОК У ВСІХ ПАЦІЄНТІВ

- **Перед початком терапії ЛЗ 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)



ЗМІНА ПРЕПАРАТУ

Перехід з ЛЗ ПРАДАКСА® на парентеральний антикоагулянт

Перед переходом з прийому дабігатрану етексилату на парентеральний антикоагулянт рекомендується зачекати 24 години після прийому останньої дози.



Остання доза
ЛЗ ПРАДАКСА®



Зачекати
24 год



Почати лікування
за допомогою
парентерального
антикоагулянту

*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:

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

Перехід з парентерального антикоагулянту на ЛЗ 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
ЛЗ ПРАДАКСА®
за 0-2 години до прийому
наступної дози парентерального
антикоагулянту**



**Не приймати
наступну дозу
парентерального
антикоагулянту**

Спосіб застосування:

ЛЗ ПРАДАКСА® застосовують перорально.

- Капсулу ЛЗ 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. 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.

В ситуаціях, коли з'являється ризик для життя або неконтрольована кровотеча, коли необхідна швидка відміна антикоагуляційного ефекту дабігатрану, доступний специфічний реверсивний агент (ЛЗ ПРАКСБАЙНД®, ідаруцизумаб).⁹

Таблиця 1: Фактори, які можуть підвищити ризик кровотечі*

Фармакодинамічні і кінетичні фактори	Вік \geq 75 років
Фактори підвищення рівня дабігатрану у плазмі крові	<p>Значні:</p> <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) <p>Незначні:</p> <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 серйозна травма • Бактеріальний ендокардит

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

[†] P-gp — P-глікопротеїн, СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, СІЗЗН — селективні інгібітори зворотного захоплення норепінефрину.



ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ВЕДЕННЯ

Операції та втручання:

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

ЛЗ ПРАДАКСА® потрібно тимчасово відмінити. У випадках коли необхідно швидке зниження антикоагулянтної дії дабігатрану, існує специфічний реверсивний агент (ЛЗ ПРАКСБАЙНД®, ідаруцизумаб) до ЛЗ ПРАДАКСА®.

Відміна дії дабігатрану може піддавати ризику тромбозу пацієнтів, внаслідок основного захворювання. Лікування ЛЗ ПРАДАКСА®, може бути відновлено через 24 години після застосування ЛЗ ПРАКСБАЙНД® (ідаруцизумаб), якщо стан пацієнта клінічно стабільний, та було досягнуто адекватного гемостазу.

Термінова хірургія/оперативні втручання

ЛЗ 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, ЛЗ 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 ЛЗ 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
≥ 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

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 ЛЗ ПРАДАКСА®. Такі пацієнти потребують ретельного спостереження щодо неврологічних симптомів та симптомів спинномозкової або епідуральної гематоми.

↑ КОАГУЛЯЦІЙНІ ТЕСТИ ТА ЇХ ІНТЕРПРЕТАЦІЯ

При лікуванні ЛЗ ПРАДАКСА® не потрібен рутинний клінічний моніторинг.^{3,4}

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

- **Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)**
Тест є недостовірним у пацієнтів, які застосовують ЛЗ ПРАДАКСА®, тому тест МНВ не слід проводити.
- **Активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ)**
Тест АЧТЧ показує 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 > 67 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. 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)	> 67
ЧЗК (х-кратна верхня межа норми)	дані відсутні*
АЧТЧ (х-кратна верхня межа норми)	> 1,3
МНВ	не потрібно проводити

*ЧЗК не вимірювали у пацієнтів, які отримували 220 мг ЛЗ ПРАДАКСА® 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 ЛЗ 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.



ПЕРЕДОЗУВАННЯ^{1,2}

У разі підозри на передозування тест на коагуляцію може допомогти визначити ризик кровотечі. Надмірна протидія згортанню може потребувати припинення лікування ЛЗ 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 доцільність такого підходу в клінічних випробуваннях.

Передозування ЛЗ ПРАДАКСА® може призводити до кровотечі. У разі геморагічних ускладнень лікування слід припинити та з'ясувати джерело кровотечі (див. Розділ «Лікування ускладнень, пов'язаних з кровотечею»). Загальні підтримуючі заходи, такі як пероральний прийом активованого вугілля можуть бути застосовані для зменшення абсорбції дабігатрану.

ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З КРОВОТЕЧЕЮ^{1,2,9}

В ситуаціях, коли необхідна швидка відміна антикоагуляційного ефекту ЛЗ ПРАДАКСА®, (ризик для життя або неконтрольована кровотеча, або для невідкладної хірургії/ургентних процедур) – доступний специфічний реверсивний агент (ЛЗ 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.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ІНФОРМУВАННЯ ПРО ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:

Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340, слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

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, або моб. + 380 98 163 7650, або факсом +380 44 494 12 71, або електронною поштою PV_local_Ukraine@boehringer-ingelheim.com; або через сайт компанії <https://www.boehringer-ingelheim.com/ua/> Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingelheim.com

Посилання:

1. Інструкція для медичного застосування ЛЗ ПРАДАКСА®, капсули тверді по 75 мг та по 110 мг.
<http://www.driz.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