

Ważne informacje dotyczące minimalizacji ryzyka dla pracowników ochrony zdrowia

Wasedoc (dabigatran eteksylan)

PRZEWODNIK DLA LEKARZA

przepisującego lek do stosowania u dzieci i młodzieży

Niniejszy przewodnik zawiera zalecenia dotyczące stosowania dabigatranu u dzieci i młodzieży w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia:

- Wskazania
- Przeciwwskazania
- Dawkowanie
- Szczególne populacje pacjentów potencjalnie zagrożonych wysokim ryzykiem krwa
- Postępowanie okołooperacyjne
- Testy krzepliwości oraz interpretacja ich wyników
- Przedawkowanie
- Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych
- Karta ostrzegawcza dla pacjenta i porady dotyczące leku Wasedoc
- Specjalne wskazówki dotyczące stosowania roztworu doustnego Wasedoc
- Bibliografia

Niniejszy przewodnik dla lekarza przepisującego lek nie zastępuje Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla leku Wasedoc.



WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat.



PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- eGFR <50 mL/min/1.73m²
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Mogą one obejmować:
 - owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego obecnie lub w przeszłości
 - nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia
 - niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego
 - niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny
 - niedawny krwotok śródczaszkowy
 - stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku

- malformacje tętniczo-żyłne
- tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego

- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np.:
 - niefrakcjonowana heparyna (ang. *Unfractionated Heparin*, UFH)
 - heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna itp.)
 - pochodne heparyny (fondaparynuks itp.)
 - doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.)

z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Należą do nich zamiana terapii przeciwzakrzepowej, kiedy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych.

- Zaburzenia czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone z następującymi silnymi inhibitorami P-gp: stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem oraz lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir/pibrentaswir
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego



DAWKOWANIE¹

Wasedoc 75 mg, 110 mg, 150 mg, kapsułki

Lek Wasedoc w postaci kapsułek można stosować u dzieci w wieku 8 lat lub starszych, które potrafią połykać kapsułki w całości według poniższego algorytmu dawkowania. Algorytm dawkowania przedstawia pojedyncze dawki, które należy podawać dwa razy na dobę.

		Wiek w latach									
		8 do <9	9 do <10	10 do <11	11 do <12	12 do <13	13 do <14	14 do <15	15 do <16	16 do <17	17 do <18
Masa ciała (kg)	>81	300 mg w postaci dwóch kapsułek 150 mg <i>lub</i> człerech kapsułek 75 mg									
	71 do <81										
	61 do <71										
	51 do <61	260 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg + jednej kapsułki 150 mg <i>lub</i> jednej kapsułki 110 mg + dwóch kapsułek 75 mg									
	41 do <51	220 mg w postaci dwóch kapsułek 110 mg									
	31 do <41	185 mg w postaci jednej kapsułki 75 mg + jednej kapsułki 110 mg									
	26 do <31	150 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg <i>lub</i> dwóch kapsułek 75 mg									
	21 do <26										
	16 do <21	Jedna kapsułka 110 mg									
	13 do <16										
	11 do <13	Jedna kapsułka 75 mg									

■ Oznacza to, że nie można przedstawić żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Czas stosowania

Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie oceny stosunku korzyści i ryzyka.



ZALECENIA W SPRAWIE OCENY CZYNNOŚCI NEREK

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Wasedoc należy wyliczyć szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) na podstawie wzoru Schwartza* (metodę należy skonsultować z lokalnym laboratorium)
- Leczenie produktem Wasedoc u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR <50 ml/min/1,73 m² jest przeciwwskazane (patrz punkt „Przeciwwskazania”).
- Pacjentów ze wskaźnikiem eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² należy leczyć dawką zgodną z odpowiednim algorytmem (patrz algorytmy dawkowania).



ZMIANA LECZENIA

Z produktu Wasedoc na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Zaleca się odczekać 12 godzin po podaniu ostatniej dawki przed zmianą leczenia z produktu Wasedoc na pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy.



Ostatnia dawka
leku Wasedoc



Odczekanie 12 godzin



Rozpoczęcie stosowania leku
przeciwzakrzepowego
podawanego doustnie.
Zaprzestanie stosowania leku
Wasedoc

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Wasedoc

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie produktu Wasedoc od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (UFH)).



Pozajelitowy lek
przeciwzakrzepowy



Rozpoczęcie podawanie produktu
Wasedoc 0-2 godziny przed planowaną
kolejną dawką pozajelitowego leku
przeciwzakrzepowego



Przerwanie podawania
pozajelitowego leku
przeciwzakrzepowego

Z produktu Wasedoc na antagonistę witaminy K (VKA)

Pacjenci z $\text{eGFR} \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ powinni rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem leczenia produktem Wasedoc. Nie badano pacjentów z $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Nie można przedstawić zaleceń dotyczących zmiany leczenia na VKA.



Ponieważ lek Wasedoc może wpływać na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), INR lepiej odzwierciedla wpływ VKA dopiero po odstawieniu leku Wasedoc na co najmniej 2 dni. Do tego czasu wartości INR należy interpretować ostrożnie.

Z leczenia VKA na produkt Wasedoc

Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie leku Wasedoc należy rozpocząć, jak tylko INR wyniesie $< 2,0$.





SPOSÓB PODAWANIA

Wasedoc 75 mg, 110 mg, 150 mg, kapsułki

Lek Wasedoc, kapsułki jest przeznaczony do podawania doustnego

- Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. Lek Wasedoc należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka.
- Nie należy przełamywać czy rozgryzać kapsułek ani wysypywać z nich peletek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.



SZCZEGÓLNE POPULACJE PACJENTÓW POTENCJALNIE ZAGROŻONYCH WYSOKIM RYZYKIEM KRWAWIENIA

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz Tabela 1) należy ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia lub niedokrwistości, szczególnie w przypadku połączenia czynników ryzyka. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia należy przerwać leczenie. Dodatkowe informacje znajdują się w punkcie „Badania układu krzepnięcia i ich interpretacja”.

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania swoistego czynnika odwracającego (PRAXBIND®, idarucyzumab) u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy. U dorosłych pacjentów inne możliwe opcje to świeża krew pełna lub osocze świeżo mrożone, koncentrat czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych), koncentraty rekombinowanego czynnika VIIa lub płytek krwi.

Tabela 1: Czynniki ryzyka mogące zwiększać ryzyko krwotoku

Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	• Silne inhibitory P-gp[†] (patrz punkt „Przeciwwskazania”) • Współwystępowanie łagodnych lub umiarkowanych inhibitorów P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor) • Jednoczesne stosowanie z inhibitorami P-gp nie zostało przebadane u dzieci i młodzieży, ale może zwiększać ryzyko krwawienia.
Interakcje farmakodynamiczne	• Kwas acetylosalicylowy i inne leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kłopidogrel • NLPZ • SSRIs or SNRIs[†] • Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę
Choroby/zabiegi o szczególnym ryzyku krwotoku	• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości • Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi • Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy • Niedawna biopsja lub duży uraz • Bakteryjne zapalenie wsierdzia

[†] P-gp: P-glikoproteina; SSRIs: selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny; SNRIs: inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny.



POSTĘPOWANIE OKOŁOOPERACYJNE

Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Pacjenci leczeni lekiem Wasedoc poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia lekiem Wasedoc. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony. Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem.

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

Należy doraźnie przerwać stosowanie leku Wasedoc. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy. Odwrócenie działania dabigatranu naraża pacjentów na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową.

Zabiegi chirurgiczne /procedury inwazyjne w stanach podostrych

Należy doraźnie przerwać stosowanie leku Wasedoc. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Planowe zabiegi chirurgiczne

W miarę możliwości stosowanie leku Wasedoc należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi.

Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży:

Czynność nerek (eGFR in mL/min/1.73m ²)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu przed planowanym zabiegiem
>80	24 godziny przed
50 – 80	2 dni przed
<50	Nie przebadano tych pacjentów (patrz punkt „Przeciwwskazania”).

Znieczulenie
rdzeniowe/znieczulenie
zewnątrzoponowe/nakłucie
lędźwiowe

Ryzyko krwinków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki leku Wasedoc. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwinków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.



TESTY KRZEPLIWOŚCI ORAZ INTERPRETACJA ICH WYNIKÓW

Leczenie lekiem Wasedoc nie wymaga rutynowej kontroli klinicznej^{3,4}.

W przypadku podejrzenia przedawkowania lub u pacjentów leczonych lekiem Wasedoc zgłaszających się na oddział ratunkowy, wskazane może być przeprowadzenie testów krzepliwości.

- Test INR nie daje wiarygodnych wyników u pacjentów otrzymujących lek Wasedoc i zgłaszano przypadki uzyskania fałszywie podwyższonych wyników INR. Dlatego nie należy wykonywać testów INR.
- W celu wykrycia nadmiernej aktywności dabigatranu dostępne są badania aktywności przeciwzakrzepowej, takie jak czas trombinowy (TT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT).
- Działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu może być oceniane za pomocą badań ECT lub TT. Ponieważ czas trombinowy (TT) jest bardzo wrażliwy na dabigatran, w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży oceniano aktywność przeciwzakrzepową przy użyciu czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu (dTT). Jest to również metoda preferowana.
- Nie są znane wartości progowe testu krzepnięcia u dzieci i młodzieży, które mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

Punkty czasowe dla pomiarów: Parametry przeciwzakrzepowe zależą od czasu pobrania próbki krwi w stosunku do czasu podania poprzedniej dawki. Próbkę krwi pobrana 2 godziny po przyjęciu leku Wasedoc (~ najwyższe stężenie) wykaże różne (wyższe) wyniki wszystkich testów krzepnięcia w porównaniu z próbką krwi pobraną 10–16 godzin (poziom minimalny) po przyjęciu takiej samej dawki.



PRZEDAWKOWANIE^{2,3}

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia lekiem Wasedoc. Ponieważ dabigatran wydala się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Ze względu na niski stopień wiązania z białkami dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy, istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność tej metody w badaniach klinicznych. Przedawkowanie leku Wasedoc może prowadzić do krwotoku. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia (patrz punkt „Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych”). W celu zmniejszenia wchłaniania dabigatranu można rozważyć ogólne środki wspomagające, takie jak podanie doustne węgla aktywnego.



POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH^{2,5}

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania swoistego czynnika odwracającego (PRAXBIND®, idarucizumab) u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.

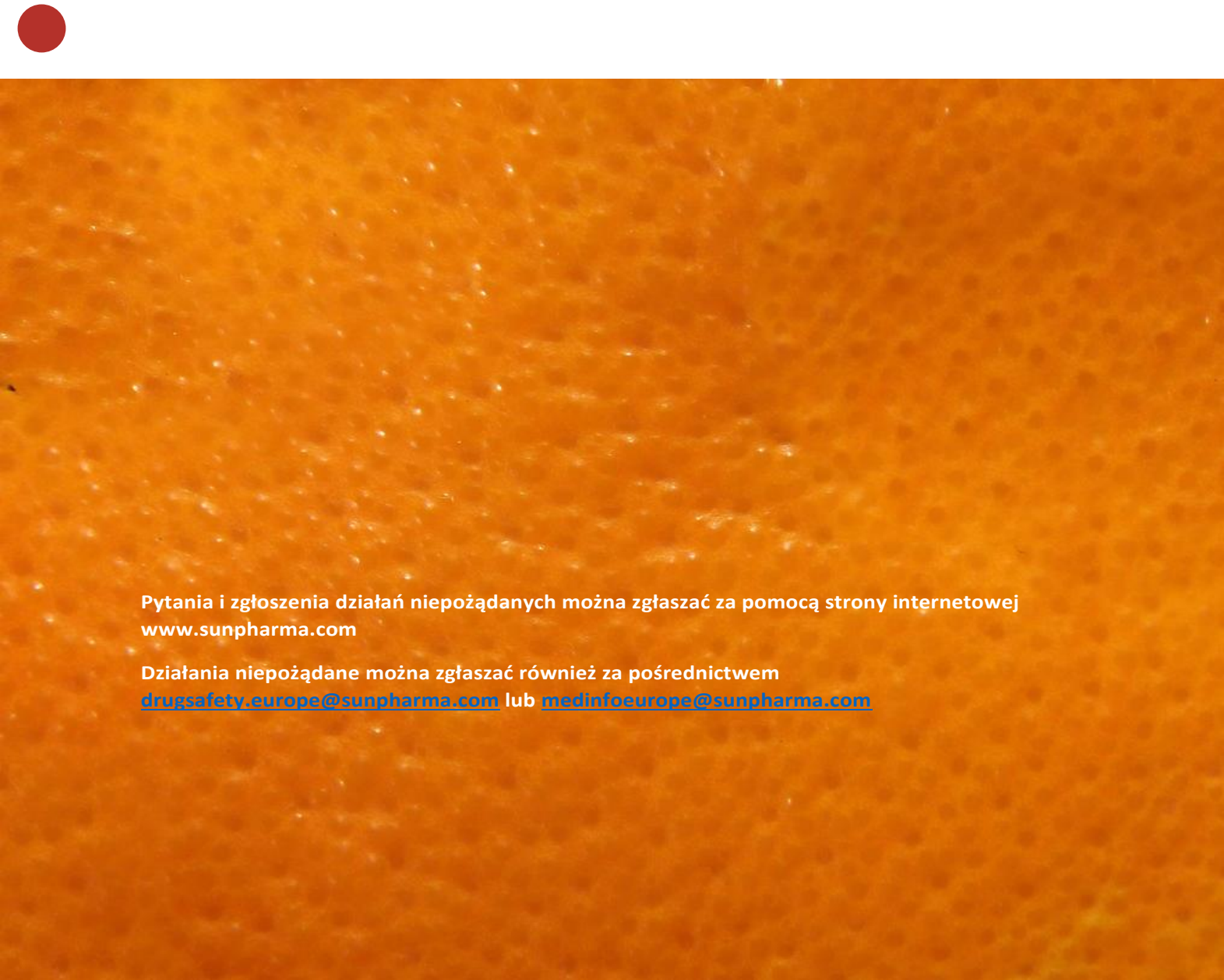
W zależności od sytuacji klinicznej należy zastosować odpowiednie standardowe leczenie, np. hemostazę chirurgiczną i uzupełnienie objętości krwi.

KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTA I PORADY DOTYCZĄCE LEKU Wasedoc

Pacjent otrzyma Kartę ostrzegawczą dla pacjenta znajdującą się w opakowaniu leku Wasedoc. Pacjenta lub opiekuna pacjenta pediatrycznego należy poinstruować, aby zawsze nosił przy sobie Kartę ostrzegawczą dla pacjenta i okazywał ją podczas wizyty u osób z personelu medycznego. Pacjenta lub opiekuna pacjenta pediatrycznego należy poinformować o konieczności przestrzegania zaleceń oraz objawach krwawienia i o tym, kiedy należy zgłosić się do lekarza.

Bibliografia

1. Wasedoc® Summary of Product Characteristics. Boehringer Ingelheim. 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. Pollack C *et al. NEJM* 2015; 373: 511–20



Pytania i zgłoszenia działań niepożądanych można zgłaszać za pomocą strony internetowej www.sunpharma.com

Działania niepożądane można zgłaszać również za pośrednictwem drugsafety.europe@sunpharma.com lub medinfoeurope@sunpharma.com