

Wasedoc (dabigatran eteksylan)

PRZEWODNIK DLA LEKARZY PRZEPISUJĄCYCH PRODUKT LECZNICZY

w pierwotnej profilaktyce żylniej po planowanej całkowitej operacji wymiany stawu biodrowego lub kolanowego

Niniejszy przewodnik zawiera zalecenia dotyczące stosowania dabigatranu mające na celu zmniejszenie ryzyka krwawienia:

- Wskazania
- Przeciwwskazania
- Postępowanie okołooperacyjne
- Dawkowanie
- Szczególne grupy pacjentów o potencjalnie wyższym ryzyku krwawienia
- Badania czynności układu krzepnięcia i interpretacja wyników
- Przedawkowanie
- Postępowanie w przypadku powikłań w postaci krwawienia
- Karta ostrzegawcza dla pacjenta otrzymującego dabigatran i porady lekarskie.

Niniejszy Przewodnik nie zastępuje Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla leku Wasedoc^{1,2}.



KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTA I PORADNICTWO

Karta ostrzegawcza dla pacjenta znajduje się w opakowaniu dabigatranu. Pacjenta należy poinstruować, aby nosił Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przez cały czas i okazywał ją podczas wizyty u pracownika służby zdrowia. Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności przestrzegania zaleceń i objawach krwawienia oraz o tym, kiedy należy zwrócić się o pomoc lekarską.



WSKAZANIA^{1,2}

Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego (prewencja pierwotna żChZZ).



PRZECIWWSKAZANIA^{1,2}

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny [CrCL] <30 mL/min)
- Czynne, istotne kliniczne krwawienie
- Zmiany lub stany mogące stanowić znaczący czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Wśród nich:
 - występująca obecnie lub w niedawnej przeszłości choroba wrzodowa żołądka i jelit
 - obecność nowotworów złośliwych o wysokim ryzyku krwawienia

- niedawne urazy mózgu lub kręgosłupa
- niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa bądź oka
- niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy
- rozpoznane lub podejrzanym żyłki przełyku
- malformacje tętniczo-żylne
- tętniaki lub poważne nieprawidłowości naczyń wewnątrzrdzeniowych lub wewnątrzmoźgowych
- Leczenie współistniejące z zastosowaniem dowolnych innych środków przeciwzakrzepowych, np.:
 - heparyny niefrakcjonowanej (ang. *unfractionated heparin*, UFH)
 - heparyn drobnocząsteczkowych (enoksaparyny, dalteparyny itp.)

- pochodne heparyny (fondaparynuks itp.)
- doustnych środków przeciwzakrzepowych (warfaryny, rywaroksabanu, apiksabanu itp.)

z wyjątkiem szczególnych sytuacji. Dotyczą one zmiany terapii przeciwzakrzepowej, podawania UFH w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub podawania UFH podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków

- Niewydolność wątroby lub choroba wątroby mogąca mieć wpływ na przeżycie
- Leczenie współistniejące z użyciem następujących silnych inhibitorów glikoproteiny P: ogólnoustrojowe podawanie ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu, dronedaronu lub leku złożonego o ustalonej dawce zawierającego glekaprewir/pibrentaswir
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego.

 DAWKOWANIE^{1,2}**ZALECANA DAWKA DOBOWA TO DWIE KAPSUŁKI PO 110 MG^{1,2}****220** **DABIGATRANU**
mg

	Rozpoczęcie leczenia w dniu zabiegu chirurgicznego w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego	Dawka podtrzymująca w pierwszym dniu po zabiegu chirurgicznym	Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą
Pacjenci po przebytej planowej aloplastyce stawu kolanowego	Jedna kapsułka dabigatranu o mocy 110 mg	220 mg dabigatranu raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg	10 dni
Pacjenci po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego			28–35 dni

Uwaga: Jeżeli po operacji nie zostanie zapewniona hemostaza, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w dniu wykonania zabiegu chirurgicznego, należy je rozpocząć od podawania 2 kapsułek raz na dobę.

ZMNIEJSZENIE DAWKI

NIŻSZA DAWKA DOBOWA DLA OKREŚLONYCH POPULACJI
TO 2 KAPSUŁKI PO 75 MG RAZ NA DOBĘ^{1,2}

150

DABIGATRAN

mg

	Rozpoczęcie leczenia w dniu zabiegu chirurgicznego w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego	Dawka podtrzymująca w pierwszym dniu po zabiegu chirurgicznym	Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/min)	Jedna kapsułka dabigatranu o mocy 75 mg	150 mg dabigatranu raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 75 mg	10 dni (aloplastyka stawu kolanowego) lub 28-35 dni (aloplastyka stawu biodrowego)
Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil, amiodaron, chinidynę			
Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi			

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek lub przyjmujących równocześnie werapamil należy rozważyć zmniejszenie dawki dabigatranu do 75 mg raz na dobę.



ZALECENIA DOTYCZĄCE OCENY CZYNNOŚCI NEREK U WSZYSTKICH PACJENTÓW

- **Przed rozpoczęciem stosowania dabigatranu** należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny metodą Cockcrofta-Gaulta* w celu wykluczenia pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. z klirensem kreatyniny < 30 ml/min).
- Czynność nerek należy również ocenić, gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek **podczas leczenia** (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

*Wzór Cockcroft-Gault

Dla stężenia kreatyniny w mg/dL

$$\frac{(140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]}}{(x 0,85 \text{ u kobiet})}$$

x stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dL]

Dla stężenia kreatyniny w μmol/L

$$x (140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} (x 0.85 \text{ u kobiet})$$

stężenie kreatyniny w osoczu [μmol/L]



ZMIANA LECZENIA^{1,2}

Z dabigatranu na środek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Przy zmianie leczenia z dabigatranu na środek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo zalecane jest odczekanie 24 godzin.



Ostatnia dawka
dabigatranu



Odczekanie 24 h



Rozpoczęcie stosowania
środka przeciwzakrzepowego
i odstawienie dabigatranu

Ze środków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na dabigatran

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie dabigatranu od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym czasem podania następnej dawki alternatywnego leku lub w momencie przerywania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania heparyny niefrakcjonowanej).



Dawka poprzedniego
pozajelitowego leku
przeciwzakrzepowego



Podawanie dabigatranu
należy rozpocząć 0-2 godziny
przed kolejną dawką leku



Przerwanie podawania pozajelitowego
leku przeciwzakrzepowego

Sposób podawania

Dabigatran jest przeznaczony do stosowania doustnego.

- Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. Dabigatran należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka,
- Nie należy łamać, rozgryzać ani wysypywać peletek z kapsułki, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.
- Dabigatran należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.



SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW O POTENCJALNIE WYŻSZYM RYZyku KRWAWIENIA^{1,2}

Pacjenci z wyższym ryzykiem krwawienia (patrz Tabela 1) wymagają wzmożonej obserwacji w kierunku objawów

przedmiotowych i podmiotowych krwawienia lub niedokrwistości, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie kilku czynników ryzyka.

Niewyjaśniony spadek hemoglobiny i /lub hematokrytu lub ciśnienia krwi powinien prowadzić do poszukiwań miejsca krwawienia. Badania czynności układu krzepnięcia (patrz rozdział: „Badania czynności układu krzepnięcia i interpretacja ich wyników”) mogą pomóc w identyfikacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia na skutek nadmiernej ekspozycji na dabigatran. Jeśli wystąpi istotne klinicznie krwawienie, leczenie należy przerwać.

W razie zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia, w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający, idarucyzumab¹⁰.

Tabela 1*: Czynniki ryzyka, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia

Czynniki farmakodynamiczne i kinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające poziom dabigatranu w osoczu	Główne: • Umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30–50 mL/min)[†] • Równoczesne leczenie silnym inhibitorem P-gp[†] (patrz punkt Przeciwwskazania) • Równoczesne leczenie łągodnym do umiarkowanym inhibitorem P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor) Dodatkowe: • Niska masa ciała (<50 kg)

Interakcje farmakodynamiczne

Choroby/Zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia

- Kwas acetylosalicylowy i inne inhibitory agregacji płytek takie jak kłopidogrel
 - NLPZ
 - SSRI^s lub SNRI^s[#]
 - Inne produkty lecznicze mogące zaburzać hemostazę
-
- Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia
 - Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi
 - Zapalenie żołądka, zapalenie przełyku lub refluks żołądkowo-przełykowy
 - Niedawna biopsja, poważny uraz
 - Bakteryjne zapalenie wsierdzia

* Szczególne grupy pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki, przedstawiono w rozdziale „Dawkowanie”.

[†] CrCL: Klirens kreatyniny; P-gp: P-glikoproteina.

[#] SSRI^s: selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny; SNRI^s: inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny



POSTĘPOWANIE OKOŁOOPERACYJNE

Zabiegi chirurgiczne i interwencje:

U pacjentów otrzymujących dabigatran ryzyko krwawienia podczas zabiegów chirurgicznych lub procedur inwazyjnych jest podwyższone. Interwencje chirurgiczne mogą zatem wymagać czasowego przerwania stosowania dabigatranu.

Klirens dabigatranu u pacjentów z niewydolnością nerek może ulec wydłużeniu. Należy wziąć to pod uwagę przed przeprowadzeniem jakichkolwiek procedur leczniczych. Patrz także "Szczególne grupy pacjentów o potencjalnie wyższym ryzyku krwawienia" na stronie 6.

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu. W przypadku, gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający idarucyzumab¹⁰.

Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie dabigatranem może być wznowione 24 godziny po idarucyzumabu, pod warunkiem, że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Planowane zabiegi chirurgiczne

W miarę możliwości, stosowanie dabigatranu należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, w przypadku których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć przerwanie stosowania dabigatranu na 2-4 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Zasady przerywania stosowania patrz Tabela 2.

Zabiegi chirurgiczne/interwencje w stanach podostrych

Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu. Zabieg chirurgiczny/interwencję należy w miarę możliwości opóźnić o co najmniej 12 godzin od podania ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić,

Tabela 2: Zasady odstawiania leku przed procedurami inwazyjnymi lub zabiegami chirurgicznymi

Czynność nerek (CrCL w mL/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Odstawienie dabigatranu przez planowanym zabiegiem	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub poważny zabieg	Ryzyko standardowe
≥80	~13	Dzień przed	24 godziny przed
≥50 – <80	~15	2–3 dni przed	1–2 dni przed
≥30 – <50	~18	4 dni przed	2–3 dni przed (>48 godzin)

Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe mogą wymagać pełnej hemostazy. Ryzyko krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz długotrwałego utrzymywania cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki dabigatranu. Pacjenci poddani takim zabiegom wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

Badania czynności układu krzepnięcia i interpretacja wyników³



Stosowanie dabigatranu nie wiąże się z koniecznością rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi^{4,5}.

Zalecana jest ocena czynności układu krzepnięcia w przypadku podejrzenia przedawkowania dabigatranu, oraz u pacjentów, zgłaszających się do oddziału ratunkowego lub przed zabiegiem chirurgicznym. Dostępne metody testowe opisano poniżej. W celu uzyskania dalszych szczegółów należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

- **Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR)**
Test INR nie jest wiarygodny u pacjentów otrzymujących dabigatran i nie powinien być wykonywany.
- **Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)**
Test aPTT umożliwia przybliżone oznaczenie nasilenia działania przeciwzakrzepowego, jednakże nie jest właściwy do dokładnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego.
- **Czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (dTT), czas trombinowy (TT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT)**
Stwierdzono ścisłą korelację pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu a siłą działania przeciwzakrzepowego¹⁻³. Do ilościowego pomiaru stężenia dabigatranu w osoczu opracowano kilka kalibrowanych dla dabigatranu oznaczeń, opartych na

dTT⁶⁻⁹. Wynik pomiaru stężenia dabigatranu w osoczu przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego **wynoszący > 67 ng/mL może wskazywać na podwyższone ryzyko krwawienia**^{1,2}. Prawidłowy wynik dTT wskazuje na brak istotnego klinicznie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. TT i ECT mogą dostarczyć użytecznych informacji, jednak testy te nie są standaryzowane.

Tabela 3: Wartości progowe testów krzepliwości przy stężeniu minimalnym leku (tj. przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego) które mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.^{1,2}
Uwaga: w pierwszych 2-3 dniach po zabiegu możliwe jest wystąpienie fałszywie zawyżonych wartości.^{3,4}

Badanie (wartość dla stęż. minimalnego)	
dTT [ng/mL]	>67
ECT [x-krotność górnej granicy normy]	Brak danych*
aPTT [x-krotność górnej granicy normy]	>1.3
INR	Nie należy wykonywać

* Nie dokonywano pomiaru ECT u pacjentów leczonych profilaktycznie przeciwko żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po zabiegu wymiany stawu biodrowego lub kolanowego z zastosowaniem dawki 220 mg dabigatranu stosowanego raz na dobę.

Punkt czasowy: Parametry działania przeciwzakrzepowego zależą od czasu pobrania próbki krwi oraz czasu podania ostatniej dawki. Wyniki z próbki krwi pobranej 2 godziny po przyjęciu dabigatranu (~stężenie maksymalne) będą inne (wyższe) we wszystkich testach krzepliwości w porównaniu z wynikami z próbki krwi pobranej 20-28 godzin (stężenie minimalne) po przyjęciu takiej samej dawki.



PRZEDAWKOWANIE¹⁻³

Przy podejrzeniu przedawkowania pomóc w ocenie ryzyka krwawienia mogą badania czynności układu krzepnięcia. Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania stosowania dabigatranu. Ponieważ dabigatran jest wydalany przez nerki, konieczne jest utrzymanie odpowiedniej diurezy. Stopień wiązania dabigatranu z białkami osocza jest niski, zatem może być usuwany z organizmu w drodze dializy; jednak użyteczność tego sposobu postępowania znajduje ograniczone potwierdzenie w wynikach badań klinicznych. Przedawkowanie dabigatranu może prowadzić do krwotoku. W przypadku powikłań krwotocznych należy przerwać podawanie leku i zaopatrzyć miejsce krwawienia (patrz punkt Postępowanie w przypadku powikłań w postaci krwawienia). Można rozważyć zastosowanie ogólnych metod wspomagających jak podanie węgla aktywnego celem zmniejszenia wchłaniania dabigatranu.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU POWIKŁAŃ W POSTACI KRWAWIENIA^{1-3,10}

W sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie przeciwzakrzepowego działania dabigatranu (sytuacje zagrażające życiu lub nieopanowane krwawienie, zabieg chirurgiczny w trybie nagłym/zabiegi pilne) dostępny jest swoisty czynnik odwracający idarucyzumab. W zależności od sytuacji klinicznej należy rozważyć standardowe postępowanie, np. chirurgiczne opanowanie krwawienia i przetoczenie krwi. Można rozważyć zastosowanie świeżej krwi pełnej, osocza świeżo mrożonego i/lub koncentratów płytek krwi w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających przeciwplatekcyjnych produktów leczniczych. Można uwzględnić zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Dane kliniczne są jednak bardzo ograniczone.

Zalecenia przedstawione w niniejszym przewodniku dotyczą wyłącznie stosowania dabigatranu podawanego jeden raz na dobę w celu prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych.



Bibliografia

1. **Wasedoc** 110 mg hard capsules Summary of Product Characteristics. 2. **Wasedoc** 75 mg hard capsules Summary of Product Characteristics.. 3. van Ryn J *et al. Thromb Haemost* 2010; 103:1116–1127. 4. Liesenfeld K-H *et al. Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527–537. 5. Stangier J *et al. Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303. 6. Hemoclot thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France). www.clottingtesting.com 7. HemosIL assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com 8. Technoclot DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). www.technoclone.com 9. INNOVANCE[®] DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany). <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis> 10. 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