



TELEXER 110 mg, kapsułka, twarda

Przewodnik dla lekarza przepisującego
dotyczący pierwotnej prewencji
żylnej choroby zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ)
po planowej całkowitej alloplastyce
stawu biodrowego lub kolanowego.

*Niniejszy przewodnik dla lekarza przepisującego
dostarcza zaleceń dotyczących stosowania dabigatranu
w sposób minimalizujący ryzyko krwawienia.*

TELEXER (eteksylan dabigatranu)

PRZEWODNIK DLA LEKARZA PRZEPISUJĄCEGO dotyczący pierwotnej prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) po planowej całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.

Niniejszy przewodnik dostarcza zalecenia dotyczące stosowania dabigatranu w sposób minimalizujący ryzyko krwawienia

- Wskazanie
- 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
- TELEXER Karta ostrzegawcza dla pacjenta i poradnictwo

Niniejszy przewodnik dla lekarza przepisującego nie zastępuje Charakterystyki Produktu Leczniczego TELEXER.

KARTA OSTRZEGAWCZA PACJENTA I PORADNICTWO

Karta ostrzegawcza dla pacjenta znajduje się w opakowaniu leku dabigatran. Należy poinstruować pacjentów, aby zawsze nosili kartę ostrzegawczą przy sobie i okazywali ją w czasie spotkań z pracownikiem ochrony zdrowia. Pacjentów powinno się również pouczyć o konieczności stosowania się do zaleceń oraz nielekceważenia objawów krwawienia, a także sytuacji, w których należy szukać pomocy lekarskiej.

WSKAZANIE

Pierwotna prewencja żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po planowanej całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego (pVTEp – prewencja pierwotna ŻChZZ).

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny [CrCL] <30 mL/min)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka dużego krwawienia, w tym:
 - czynne lub niedawno przebyte owrzodzenie przewodu pokarmowego
 - obecność nowotworów złośliwych o wysokim ryzyku krwawienia
 - niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego
 - niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub okulistyczny
 - niedawne krwawienie śródczaszkowe
 - stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku
 - malformacje tętniczo-żylnie
 - tętniaki lub poważne nieprawidłowości naczyń wewnątrzrdzeniowych lub wewnątrzmoźgowych
- 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 zmiana terapii przeciwzakrzepowej lub kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych lub kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków.

- Zaburzenia czynności wątroby lub choroba wątroby, która może wpływać na czas przeżycia
- Leczenie skojarzone z użyciem następujących silnych inhibitorów P-glikoproteiny: ogólnoustrojowe podawanie ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu i dronedaronu oraz leku złożonego o ustalonej dawce zawierającego glekaprewir i pibrentaswir
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego

DAWKOWANIE

ZALECANA DOBOWA DAWKA DABIGATRANU ETEKSYLANU 220 MG PRZYJMOWANEGO JAKO 2 KAPSUŁKI 110 MG JEDEN RAZ NA DOBĘ

	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 alloplastyce stawu kolanowego	Jedna kapsułka dabigatranu eteksyланu o mocy 110 mg	220 mg dabigatranu eteksyланu jeden raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg	10 dni
Pacjenci po przebytej planowej alloplastyce 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 DOBOWA DAWKA DABIGATRANU ETEKSYLANU 150 MG PRZYJMOWANEGO JAKO 2 KAPSUŁKI 75 MG* JEDEN RAZ DZIENNIE DLA SZCZEGÓLNYCH GRUP PACJENTÓW

	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 eteksyłanu o mocy 75 mg*	150 mg dabigatranu eteksyłanu raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 75 mg*	10 dni (alloplastyka stawu kolanowego) lub 28-35 dni (alloplastyka stawu biodrowego)
Pacjenci jednocześnie przyjmujący wera-pamil, amiodaron, chinidynę			
Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi			

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek lub przyjmujących jednocześnie wera-pamil, należy rozważyć zmniejszenie dawki dabigatranu eteksyłanu do 75 mg* raz na dobę.

* Dawka 75 mg produktu Telexer nie jest dostępna, dlatego nie jest odpowiednia dla wyżej wymienionych grup pacjentów. U tych pacjentów należy stosować inne produkty lecznicze zawierające eteksyłan dabigatranu w dawce 75 mg

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).

* Wzór Cockcroft-Gault

Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w mg/dL

$$\frac{(140 - \text{wiek [lata]} \times \text{masa ciała [kg]} (\times 0,85 \text{ u kobiet})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu [} \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \text{]}}$$

Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w μmol/L

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{wiek [lata]} \times \text{masa ciała [kg]} (\times 0,85 \text{ u kobiet})}{\text{stężenie kreatyniny w osoczu [} \frac{\mu\text{mol}}{\text{L}} \text{]}}$$

Funkcję nerek należy również ocenić, gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek **podczas leczenia** (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych).

ZMIANA LECZENIA

Z terapii z zastosowaniem dabigatranu na środek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Przed zmianą leczenia z dabigatranu na środek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo zaleca się odczekanie 24 godzin po podaniu ostatniej dawki leku.



Ostatnia dawka dabigatranu.



Odczekaj 24 godziny.



Podaj lek przeciwzakrzepowy poprzez iniekcje i przerwij podawanie dabigatranu.

Z terapii z zastosowaniem środka przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo na dabigatran

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



Wcześniej podawany pozajelitowo lek przeciwzakrzepowy.



Rozpocznij podawanie dabigatranu 0-2 godziny przed zaplanowanym zastosowaniem kolejnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego.



Nie podawaj zaplanowanej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego.

Sposób podawania

Dabigatran jest przeznaczony do doustnego stosowania.

- 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

- Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz Tabela 1) powinni być ściśle obserwowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia lub niedokrwistości, szczególnie w przypadku jednocześnie występujących 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 sytuacjach zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia, kiedy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający Praxbind

Tabela 1*: Czynniki, które mogą zwiększać ryzyko krwotoku u pacjentów	
Czynniki farmakodynamiczne i kinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenie dabigatranu w osoczu	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (CrCL 30–50 mL/min)† • Równoczesne leczenie silnym inhibitorem P-gp† (patrz punkt Przeciwwskazania) • Równoczesne leczenie słabo do umiarkowanie działającym inhibitorem P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niska masa ciała (<50 kg)
Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Kwas acetylosalicylowy i inne inhibitory agregacji płytek takie jak kłopidogrel • NLPZ • SSRI lub SNRI[#] • Inne produkty lecznicze mogące zaburzać hemostazę
Choroby/zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none"> • Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia • Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi • Zapalenie przełyku, zapalenie żołądka refluks żołądkowo-przełykowy • Niedawna biopsja, duży 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: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; SNRI: inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

POSTĘPOWANIE OKOŁOPERACYJNE

Zabiegi chirurgiczne i interwencyjne

U pacjentów otrzymujących dabigatran ryzyko krwawienia podczas zabiegów chirurgicznych lub procedur inwazyjnych jest podwyższone. Dlatego interwencje chirurgiczne mogą wymagać okresowego przerwania stosowania dabigatranu.

Klirens dabigatranu u pacjentów z niewydolnością nerek może być wydłużony. Należy to uwzględnić przed wykonaniem jakiegokolwiek zabiegu. Proszę zobaczyć także rozdział 'SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW O POTENCJALNIE WYŻSZYM RYZYKU KRWAWIENIA'.

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu. W przypadku, gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwaracający działanie leku (Praxbind, idarucizumab).

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

Zabiegi chirurgiczne/ interwencje w stanach podostrych

Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić o co najmniej 12 godzin od podania ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może się zwiększyć. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Planowane zabiegi chirurgiczne

Jeśli to możliwe, stosowanie dabigatranu należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegami inwazyjnym lub chirurgicznym. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, gdzie może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć przerwanie stosowania dabigatranu na 2-4 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Zasady przerywania stosowania patrz Tabela 2.

Tabela 2: Zasady przerywania leczenia przed procedurami inwazyjnymi lub zabiegami chirurgicznymi.

Czynność nerek (klirens kreatyniny w ml/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Odstawić dabigatran przed planowanym zabiegiem	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub duży zabieg	Ryzyko standardowe
≥80	~13	2 dni 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 łądźwiowe

Procedury takie jak znieczulenie rdzeniowe mogą wymagać pełnej funkcji hemostatycznej. Ryzyko krwawiaków 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 dabigatranu. Tacy pacjenci wymagają częstej obserwacji w kierunku występowania neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawiaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

BADANIA CZYNNOŚCI UKŁADU KRZEPNIĘCIA I INTERPRETACJA WYNIKÓW

Terapia z zastosowaniem dabigatranu nie wymaga rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi. W przypadkach podejrzenia przedawkowania lub u pacjentów otrzymujących dabigatran i wymagających leczenia na oddziałach ratunkowych lub będących przed zabiegiem chirurgicznym, może być zasadne sprawdzenie czynności układu krzepnięcia. Dostępne metody testowe opisano poniżej. Więcej informacji można znaleźć w Charakterystyce 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 działania przeciwzakrzepowego, ale nie jest właściwy do dokładnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego

• **Czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (dTT), czas trombinowy (TT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT)**

Istnieje ścisła korelacja między stężeniem dabigatranu w osoczu, a siłą działania przeciwzakrzepowego. Do ilościowego pomiaru stężenia dabigatranu w osoczu opracowano kilka kalibrowanych dla dabigatranu oznaczeń, opartych na dTT. Wynik pomiaru dTT wynoszący **>67 ng/ml stężenia dabigatranu w osoczu przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego** może być powiązany z podwyższonym ryzykiem krwawienia. Prawidłowy wynik dTT wskazuje na brak istotnego klinicznie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. TT i ECT mogą dostarczyć użytecznych informacji, jednak te testy nie są standaryzowane.

Tabela 3: Wartości progowe testu krzepliwości przy minimalnym stężeniu (tj. przed przyjęciem kolejnej dawki leku), które mogą być powiązane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.
Uwaga: w ciągu pierwszych 2-3 dni po zabiegu chirurgicznym może wystąpić większa zmienność wyników, dlatego należy je interpretować z ostrożnością

Badanie (wartość dla stężenia 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 prewencyjnie przeciwko żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po zabiegu wymiany stawu biodrowego lub kolanowego z zastosowaniem dawki 220 mg dabigatranu eteksylanu, stosowanego raz na dobę.

Punkt czasowy: Parametry działania przeciwzakrzepowego zależą od czasu kiedy próbka krwi została pobrana, jak również od 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 tej samej dawki.

PRZEDWAKOWANIE

W przypadkach kiedy podejrzewa się przedawkowanie, badania czynności układu krzepnięcia mogą pomóc w ocenie ryzyka krwawienia. Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania stosowania dabigatranu. Ze względu na fakt, że dabigatran jest głównie wydalany przez nerki, należy utrzymać odpowiednią diurezę. Stopień wiązania dabigatranu z białkami osocza jest niski, więc lek może być usuwany z organizmu w drodze dializy; użyteczność tego sposobu postępowania ma ograniczone potwierdzenie w wynikach badań klinicznych. Przedawkowanie dabigatranu może prowadzić do krwotoku. Przy wystąpieniu powikłań krwotocznych, należy przerwać podawanie leku i zaopatrzyć miejsce krwawienia (patrz rozdział "Postępowanie w przypadku powikłań w postaci krwawienia"). W celu zmniejszenia wchłaniania dabigatranu można rozważyć zastosowanie ogólnych metod wspomagających, takich jak doustne podanie węgla aktywowanego.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU POWIKŁAŃ W POSTACI KRWAWIENIA

W przypadkach, gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu (zagrożające życiu lub nieopanowane krwawienie lub w przypadku zabiegu chirurgicznego w trybie nagłym/pilne zabiegi), dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie leku Praxbind (idarucyzumab). W zależności od sytuacji klinicznej odpowiednie standardowe leczenie, np. chirurgiczne opanowanie krwawienia i przetoczenie krwi, powinno być podjęte. Można rozważyć zastosowanie świeżej krwi pełnej, osocza świeżo mrożonego i/lub koncentratów płytek krwi w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających przeciwplatekcyjnych produktów leczniczych. Można również uwzględnić zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Jednakże, dane kliniczne są bardzo ograniczone.

Zalecenia przedstawione w niniejszym przewodniku dotyczą wyłącznie stosowania dabigatranu podawanego jeden raz na dobę w prewencji pierwotnej **żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej** po zabiegu wymiany stawu biodrowego lub kolanowego.



GEDEON RICHTER