

ABAGAT

(eteksylan dabigatranu)

PORADNIK DLA OSOBY PRZEPISUJĄCEJ LEK

WSKAZANIA DO STOSOWANIA-

Abagat to doustny lek przeciwzakrzepowy (bezpośredni inhibitorem trombiny):

- Prewencja pierwotnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ, z ang. VTE) u dorosłych pacjentów którzy przeszli planową operację całkowitej wymiany stawu biodrowego lub całkowitą wymianę stawu kolanowego.
- Zapobieganie udarom i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak przebyty udar lub przemijający napad niedokrwienności (TIA); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca (klasa NYHA \geq II); cukrzyca; nadciśnienie.
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotom ZŻG i ZP u dorosłych
- Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat

DAWKOWANIE

	Rozpoczęcie leczenia w dniu zabiegu w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego	Rozpoczęcie leczenia dawką podtrzymującą w pierwszym dniu po zabiegu chirurgicznym	Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą
Pacjenci po przebytej planowej alloplastyce stawu kolanowego	Jedna kapsułka eteksylanu dabigatranu o mocy 110 mg	220 mg eteksylanu dabigatranu raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg	10 dni
Pacjenci po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego			28-35 dni
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/min)	Jedna kapsułka eteksylanu dabigatranu o mocy 75 mg	150 mg eteksylanu dabigatranu 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 werapamil*, amiodaron, chinidynę			
Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi			

Zalecana dawka

Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka (SPAF)	300 mg przyjmowane jako jedna kapsułka 150 mg dwa razy dziennie
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE) i profilaktyce nawracająca ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)	300 mg przyjmowane jako jedna kapsułka 150 mg dwa razy na dobę po leczeniu pozajelitowym środkiem przeciwzakrzepowym przez co najmniej 5 dni

Zalecane zmniejszenie dawki

Pacjenci powyżej 80 lat	220 mg raz dziennie przyjmowane jako 2 kapsułki zawierające po 110 mg
Pacjenci otrzymujący jednocześnie werapamil	

Zmniejszenie dawki do rozważenia

<i>Pacjenci między 75–80 rokiem życia</i>	<i>Dzienną dawkę dabigatranu 300 mg lub 220 mg należy dobrać na podstawie indywidualnej oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz ryzyka krwawienia</i>
<i>Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30–50 ml/min)</i>	
<i>Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym</i>	
<i>Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia</i>	

CZAS LECZENIA W ZALEŻNOŚCI OD WSKAZANIA

Wskazanie	Czas
SPAF	Terapię należy kontynuować długoterminowo.
DVT/PE	Czas trwania leczenia należy ustalać indywidualnie po starannej ocenie stosunku korzyści z leczenia do ryzyka krwawienia. Krótki czas trwania terapii (co najmniej 3 miesiące) powinien opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), a dłuższy czas trwania powinien opierać się na stałych czynnikach ryzyka lub idiopatycznej ZZG lub ZP.

Zmniejszenie dawki do rozważenia

<i>Pacjenci między 75–80 rokiem życia</i>	<i>Dzienną dawkę dabigatranu 300 mg lub 220 mg należy dobrać na podstawie indywidualnej oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz ryzyka krwawienia</i>
<i>Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30–50 ml/min)</i>	
<i>Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym</i>	
<i>Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia</i>	

DOSTĘPNA POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I MOC

Kapsułki: 75 mg, 110 mg i 150 mg

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCL])
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub stan chorobowy, jeśli uznano je za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Może to obejmować:
 - obecne lub niedawno przebyte owrzodzenie przewodu pokarmowego
 - obecność nowotworów złośliwych z dużym ryzykiem krwawienia
 - niedawny uraz mózgu lub kręgosłupa – niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub oczu
 - niedawno przebyty krwotok śródczaszkowy
 - stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku
 - malformacje tętniczo-żylne
 - tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyniowe wewnątrzrdzeniowe lub śródmózgowe
 - Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym, np.:
 - heparyna niefrakcjonowana (UFH- z ang. – Unfractionated Heparin)
 - heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna itp.)
 - pochodne heparyny (fondaparynuks itp.)
 - doustne leki przeciwzakrzepowe (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 choroby wątroby, które mogą mieć jakikolwiek wpływ na przeżycie
- Jednoczesne leczenie następującymi silnymi inhibitorami P-gp: ogólnoustrojowym ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i dronedaronem
- Proteza zastawek serca wymagająca leczenia przeciwzakrzepowego i skojarzenia ustalonych dawek glekaprewiru/pibrentaswiru

SPECJALNE POPULACJE PACJENTÓW O POTENCJALNIE ZWIĘKSZONYM RYZYKU KRWAWIENIA

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia powinni być ściśle monitorowani pod kątem oznak lub symptomów krwawienia lub niedokrwistości, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego występowania czynników ryzyka. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i/lub hematokrytu lub ciśnienia krwi powinien skłonić do poszukiwania miejsca krwawienia. Decyzję o dostosowaniu dawki należy podjąć według uznania lekarza, po dokonaniu oceny potencjalnych korzyści i ryzyka dla danego pacjenta. Badanie układu krzepnięcia może pomóc w identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku stwierdzenia nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia, zaleca się podanie dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia należy przerwać leczenie. W sytuacjach zagrażających życiu lub niekontrolowanych krwawień, gdy wymagane jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający Praxbind (idarucyzumab).

Czynniki farmakodynamiczne i kinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenie dabigatranu w osoczu	<i>Istotne:</i> <ul style="list-style-type: none">- Umiarkowana niewydolność nerek (30–50 ml/min CrCL)- Silne inhibitory P-gp (patrz rozdział Przeciwwskazania)- Równoczesne stosowanie łagodnych do umiarkowanych inhibitorów P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor) <i>Mało istotne:</i> <ul style="list-style-type: none">- Niska masa ciała (<50kg)
Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none">- Kwas acetylosalicylowy i inne inhibitory agregacji płytek krwi, takie jak kłopidogrel- NLPZ- SSRI lub SNRI- Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę
Inne	<ul style="list-style-type: none">- Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia- Małopłytkowość lub funkcjonalne defekty płytek krwi- Zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy- Niedawna biopsja, poważny uraz- Bakteryjne zapalenie wsierdzia

--ZALECENIA DOTYCZĄCE POMIARU CZYNNOŚCI NEREK U WSZYSTKICH PACJENTÓW--

- Czynność nerek należy ocenić, obliczając CrCL metodą Cockcrofta-Gaulta* przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem, aby wykluczyć pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tj. CrCL <30 ml/min)
- Czynność nerek należy również ocenić, gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych)
- U pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat) lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku

*Formuła Cockcrofta-Gaulta

Dla kreatyniny w mg/dL

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

kreatynina w surowicy [mg/dL]

Dla kreatyniny w $\mu\text{mol/L}$

$1.23 \times (140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} (\times 0.85 \text{ w przypadku kobiet})$

kreatynina w surowicy [$\mu\text{mol/L}$]

BADANIA KOAGULACYJNE I ICH INTERPRETACJA

Leczenie dabigatranem nie wymaga rutynowego monitorowania antykoagulantów. W przypadku podejrzenia przedawkowania lub u pacjentów leczonych dabigatranem zgłaszających się na oddziałach ratunkowych lub przed zabiegiem chirurgicznym może być wskazana ocena stanu antykoagulacji. Dostępne metody testowe opisano poniżej. Więcej informacji znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

- Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany ang. International Normalised Ratio (INR)
- Test INR jest niewiarygodny u pacjentów leczonych dabigatranem i nie powinien być wykonywany.
- Czas Częściowej Tromboplastyny Aktywowanej ang. Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)
- Test aPTT zapewnia przybliżone wskazanie statusu antykoagulacyjnego, ale nie jest odpowiedni do dokładnej ilościowej oceny działania przeciwzakrzepowego.
- Rozcieńczony Czas Trombinowy ang. Dilute Thrombin Time (dTT), Czas Trombinowy ang. Thrombin Time (TT), Czas Krzepnięcia Ekaryny ang. Ecarin Clotting Time (ECT)

Istnieje ścisła korelacja między stężeniem dabigatranu w osoczu a stopniem działania przeciwzakrzepowego. Do ilościowego pomiaru stężeń dabigatranu w osoczu opracowano kilka skalibrowanych testów dabigatranu opartych na dTT. Pomiar rozcieńczonego TT (dTT) >200 ng/ml dabigatranu w osoczu przed przyjęciem kolejnego produktu leczniczego może wiązać się z większym ryzykiem krwawienia. Prawidłowy pomiar dTT wskazuje na brak istotnego klinicznie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. TT i EW mogą dostarczyć przydatnych informacji, ale wyniki należy interpretować z ostrożnością ze względu na zmienność między testami.

Test (wartość minimalna)	
dTT [ng/mL]	>200
ECT [x-krotna górna granica normy]	>3
aPTT [x- krotna górna granica normy]	>2
INR	Nie należy wykonywać

PRZEDAWKOWANIE

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepnięcia mogą pomóc w ocenie ryzyka krwawienia. Nadmierna antykoagulacja może wymagać przerwania podawania dabigatranu. Ponieważ dabigatran jest wydalany głównie przez nerki, należy utrzymywać odpowiednią diurezę. Ponieważ stopień wiązania z białkami jest niski, dabigatran można poddawać dializie; doświadczenie kliniczne wykazujące przydatność tego podejścia w badaniach klinicznych jest ograniczone. Przedawkowanie dabigatranu może prowadzić do krwotoku. W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i zbadać źródło krwawienia (patrz rozdział Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych). W celu zmniejszenia wchłaniania dabigatranu można rozważyć ogólne środki wspomagające, takie jak doustne podanie węgla aktywnego.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU POWIKŁAŃ KRWAWIENIA

W sytuacjach, gdy wymagane jest szybkie odwrócenie przeciwzakrzepowego działania dabigatranu (krwawienie zagrażające życiu lub nieopanowane lub podczas pilnej operacji/zabiegów pilnych), dostępny jest swoisty środek odwracający Praxbind (idarucyzumab). W zależności od sytuacji klinicznej należy zastosować odpowiednie standardowe leczenie, np. hemostazę chirurgiczną i uzupełnienie objętości krwi. Można rozważyć użycie świeżej krwi pełnej, świeżo mrożonego osocza i/lub koncentratów płytek krwi w przypadkach, gdy występuje trombocytopenia lub gdy stosowano długodziałające produkty lecznicze przeciwplatek. Można wziąć pod uwagę koncentraty czynnika krzepnięcia (aktywowanego lub nieaktywowanego) lub rekombinowany czynnik VIIa. Jednak dane kliniczne są bardzo ograniczone.