



PRABIXAN

(ETEKSYLAN DABIGATRANU)

**PRZEWODNIK
DLA LEKARZY
PRZEPISUJĄCYCH
PRODUKT LECZNICZY
PRABIXAN**

PRZEWODNIK DLA LEKARZY PRZEPISUJĄCYCH PRODUKT LECZNICZY PRABIXAN (ETEKSYLAN DABIGATRANU)

W PIERWOTNEJ PROFILAKTYCE ŻYLNIEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

wersja 1.0/PL/PPH/03.2025

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

Niniejszy przewodnik zawiera zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Prabixan 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 pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Prabixan i porady lekarskie.

Ten Przewodnik nie zastępuje Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Prabixan¹.

WSKAZANIA

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

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciężka niewydolność nerek (CrCL < 30 ml/min)
- Czynne, istotne klinicznie 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 związanych z wysokim ryzykiem krwawienia
 - niedawne urazy mózgu lub kręgosłupa
 - niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa bądź oka
 - niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy
 - rozpoznane lub podejrzewane żyłaki 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.)
 - pochodnych heparyny (fondaparynuksu 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 i pibrentaswir
- Stan po wszczęciu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego.

DAWKOWANIE¹

	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 Prabixan o mocy 75 mg	150 mg Prabixan raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 75 mg	10 dni (aloplastyka stawu kolanowego)
Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil, amiodaron, chinidynę			28-35 dni (aloplastyka stawu biodrowego)

	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 Prabixan o mocy 110 mg	220 mg Prabixan 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.

ZMNIJSZENIE DAWKI

	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 Prabixan o mocy 75 mg	150 mg Prabixan raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 75 mg	10 dni (aloplastyka stawu kolanowego)
Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil, amiodaron, chinidynę			lub
Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi			28-35 dni (aloplastyka stawu biodrowego)

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

Zalecenia dotyczące oceny czynności nerek u wszystkich pacjentów:

- Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Prabixan 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 Cockcrofta-Gaulta*:

Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w mg/dl:

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

$\frac{\quad}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dl]}}$

Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w $\mu\text{mol/l}$:

$1,23 \times (140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} \times 0,85 \text{ u kobiet}$

$\frac{\quad}{\text{stężenie kreatyniny w osoczu } [\mu\text{mol/l}]}$

Zmiana leczenia

Z produktu leczniczego Prabixan na środek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Przy zmianie leczenia z produktu leczniczego Prabixan na środek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo zalecane jest odczekanie 24 godzin.

Ze środków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt leczniczy Prabixan

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie eteksyłanu 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).

Sposób podawania

Produkt Prabixan jest przeznaczony do stosowania doustnego.

- Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. Prabixan 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.

SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW O POTENCJALNIE WYŻSZYM RYZYKU KRWAWIENIA

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 wyników”) mogą pomóc w identyfikacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia na skutek nadmiernej ekspozycji na dabigatran.

Jeśli wystąpi istotne klinicznie krwawienie, leczenie produktem leczniczym Prabixan 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 (PRAXBIND[®], idarucizumab)⁹.

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

Czynniki farmakodynamiczne i kinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające poziom dabigatranu w osoczu	Główne: <ul style="list-style-type: none">• Umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min)[†]• Równoczesne leczenie silnym inhibitorem P-gp[†] (patrz punkt Przeciwwskazania)• Równoczesne leczenie łagodnym do umiarkowanym inhibitorem P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor) Dodatkowe: <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 klopidogrel• NLPZ• Klopidogrel• SSRI lub SNRI[†]• Inne produkty lecznicze mogące zaburzać hemostazę
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none">• 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; ICH: krwawienie śródczaszkowe; SSRI: selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; SNRI: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny.

POSTĘPOWANIE OKOŁOOPERACYJNE

Zabiegi chirurgiczne i interwencje:

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Prabixan ryzyko krwawienia podczas zabiegów chirurgicznych lub procedur inwazyjnych jest podwyższone. Interwencje chirurgiczne mogą zatem wymagać czasowego przerwania stosowania produktu leczniczego Prabixan.

Klirens dabigatranu u pacjentów z niewydolnością nerek może ulec wydłużeniu. Należy wziąć to pod uwagę przed przeprowadzeniem jakichkolwiek procedur leczniczych.

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne	Należy doraźnie przerwać stosowanie produktu Prabixan. W przypadku, gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie produktu Prabixan (PRAXBIND [®] , idarucyzumab) ⁹ . Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie produktem Prabixan może być wznowione 24 godziny po podaniu produktu PRAXBIND [®] (idarucyzumab), pod warunkiem, że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.
Zabiegi chirurgiczne/interwencje w stanach podostrych	Należy doraźnie przerwać stosowanie produktu Prabixan. 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 być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.
Planowe zabiegi chirurgiczne	W miarę możliwości, stosowanie produktu Prabixan 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 produktu Prabixan na 2-4 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Zasady przerywania stosowania patrz Tabela 2.

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

Czynność nerek (CrCL w ml/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Odstawić Prabixan przed planowym zabiegiem:	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub poważny zabieg	Ryzyko standardowe
≥ 80	~13	2 dni przed zabiegiem	24 godziny przed zabiegiem
≥ 50 - < 80	~15	2-3 dni przed zabiegiem	1-2 dni przed zabiegiem
≥ 30 - < 50	~18	4 dni przed zabiegiem	2-3 dni przed zabiegiem (> 48 godzin)

Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

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 produktu leczniczego Prabixan. Pacjenci poddani takim zabiegom wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

BADANIA CZYNNOŚCI UKŁADU KRZEPNIĘCIA I INTERPRETACJA WYNIKÓW

Stosowanie produktu leczniczego Prabixan nie wiąże się z koniecznością rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi^{3,4}.

Zalecana jest ocena czynności układu krzepnięcia w przypadku podejrzenia przedawkowania produktu leczniczego Prabixan, oraz u pacjentów, zgłaszających się do oddziału ratunkowego lub przed zabiegiem chirurgicznym.

- **Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR)**
Test INR nie jest wiarygodny u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Prabixan 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 przeciwzakrzepowego^{1,2}. Do ilościowego pomiaru stężenia dabigatranu w osoczu opracowano⁵⁻⁸ kilka kalibrowanych dla dabigatranu oznaczeń, opartych na dTT. **Wynik pomiaru stężenia dabigatranu w osoczu przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego wynoszący > 67 ng/mL** może wskazywać na podwyższone ryzyko krwawienia¹. 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 się wiązać ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

Uwaga: w pierwszych 2-3 dniach po zabiegu możliwe jest wystąpienie fałszywie zawyżonych wartości^{2,3}.

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 produktu leczniczego Prabixan, 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 produktu leczniczego Prabixan (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.

PRZEDAWKOWANIE^{1,2}

Przy podejrzeniu przedawkowania pomoc w ocenie ryzyka krwawienia mogą badania czynności układu krzepnięcia. Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania stosowania produktu leczniczego Prabixan. 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 produktu leczniczego Prabixan 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, 2, 9}

W sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego Prabixan (sytuacje zagrażające życiu lub nieopanowane krwawienie, zabieg chirurgiczny w trybie nagłym/zabiegi pilne) dostępny jest swoisty czynnik odwracający (Praxbind®, 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.

KARTA PACJENTA OTRZYMUJĄCEGO PRODUKT LECZNICZY PRABIXAN I PORADY LEKARSKIE

Karta pacjenta znajduje się w opakowaniu zawierającym produkt leczniczy Prabixan. Pacjentów należy poinstruować, aby zawsze nosili kartę pacjenta przy sobie i okazywali ją w czasie spotkań z pracownikiem ochrony zdrowia. Pacjentów należy także pouczyć o konieczności stosowania się do zaleceń oraz nielekceważenia objawów przedmiotowych krwawień, a także opisów sytuacji, w których należy szukać pomocy lekarskiej.

Do zgłoszenia działania niepożądanego podczas stosowania produktu leczniczego Prabixan prosimy wykorzystać formularz zgłoszenia działania niepożądanego, który jest dostępny na stronie internetowej www.polpharma.pl w zakładce na dole strony „zgłoś działanie niepożądane” lub na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: <https://smz2.ezdrowie.gov.pl>

Jakiegokolwiek podejrzenie wystąpienia działania niepożądanego produktu leczniczego Prabixan można również zgłaszać telefonicznie pod numer:

+ 48 22 364 61 01 lub drogą elektroniczną na adres: phv@polpharma.com

Piśmiennictwo:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prabixan.
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.
10. PRADAXA® – PRZEWODNIK DLA LEKARZA PRZEPISUJĄCEGO LEK wersja 001-20- pVTEp.

PRZEWODNIK DLA LEKARZY PRZEPISUJĄCYCH PRODUKT LECZNICZY PRABIXAN (ETEKSYLAN DABIGATRANU)

wersja 1.0/PL/PPH/03.2025

Zalecenia dotyczą wyłącznie wskazań:

- prewencji udarów u pacjentów z migotaniem przedsionków
- leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencji nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP).

Niniejszy przewodnik zawiera zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Prabixan 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 pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Prabixan i porady lekarskie.

Ten Przewodnik nie zastępuje Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Prabixan¹.

WSKAZANIA

- Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF), takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny (ang. TIA – transient ischemic attack); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca \geq II kl. (wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP).

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciężka niewydolność nerek (CrCL < 30 ml/min)
- Czynne, istotne klinicznie 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 związanych z wysokim ryzykiem krwawienia
 - niedawne urazy mózgu lub kręgosłupa
 - niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa bądź oka
 - niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy
 - rozpoznane lub podejrzewane żylaki 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.)
 - pochodnych heparyny (fondaparynuksu 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 i pibrentaswir
- Stan po wszczępieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego.

DAWKOWANIE¹

Zalecenia dotyczące dawkowania

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków SPAF)

300 mg Prabixan w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)

300 mg Prabixan w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę, po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni

Zmniejszenie dawki

Zalecenia dotyczące dawkowania

Zalecane zmniejszenie dawki

Pacjenci w wieku ≥ 80 lat

Dobowa dawka Prabixan 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę

Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil

Zmniejszenie dawki do rozważenia

Pacjenci w wieku 75-80 lat

Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 mL/min)

Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym

Dobową dawkę Prabixan 300 mg lub 220 mg należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień

Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień

Czas stosowania

Wskazanie

Czas stosowania

Zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków (SPAF)

Leczenie należy kontynuować długotrwale.

ZŻG/ZP

Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie starannej oceny stosunku korzyści z leczenia i ryzyka krwawienia. Decyzja o krótkim czasie trwania terapii (przynajmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.

Zalecenie pomiarów czynności nerek u wszystkich pacjentów

- Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Prabixan 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).
- U pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat) oraz pacjentów z niewydolnością nerek czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku.

* Wzór Cockcrofta-Gaulta:

Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w mg/dl:

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

Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w $\mu\text{mol/l}$:

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

Zmiana leczenia

Z produktu leczniczego Prabixan na środek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Przy zmianie leczenia z produktu leczniczego Prabixan na środek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo zalecane jest odczekanie 12 godzin.

Ze środków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt leczniczy Prabixan

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

Z produktu leczniczego Prabixan na antagonistów witaminy K (ang. Vitamin K antagonists, VKA)

Czas rozpoczęcia leczenia VKA należy dostosować na podstawie wartości CrCL w następujący sposób:

- CrCL \geq 50 ml/min - rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed zaprzestaniem stosowania produktu leczniczego Prabixan;
- CrCL \geq 30– < 50 ml/min - rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed zaprzestaniem stosowania produktu leczniczego Prabixan.

Prabixan może przyczyniać się do podwyższenia wartości INR. Dlatego pomiar INR odzwierciedli działanie VKA wyłącznie wówczas, gdy zostanie wykonany po przerwaniu terapii produktem leczniczym Prabixan na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu pomiary INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z VKA na produkt leczniczy Prabixan

Należy zaprzestać podawania VKA. Produkt leczniczy Prabixan można zacząć podawać, jak tylko INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany, osiągnie wartość < 2,0.

Kardiowersja

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków leczeni w ramach profilaktyki udaru mózgu i zatorowości systemowej mogą kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Prabixan w czasie stosowania kardiowersji.

Ablacja przeskórna w migotaniu przedsionków

Ablację przeskórną można przeprowadzać u pacjentów w SPAF (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków) stosujących leczenie produktem Prabixan 150 mg dwa razy na dobę. Nie ma konieczności przerywania leczenia produktem Prabixan. Brak dostępnych danych dla leczenia produktem Prabixan 110 mg dwa razy na dobę.

Przeskórna interwencja wieńcowa z implantacją stentów (ang. percutaneous coronary intervention [PCI] with stenting)

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków po przeskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów, w celu zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków (SPAF) można stosować produkt leczniczy Prabixan w skojarzeniu z lekiem przeciwplatekcyjnym po osiągnięciu hemostazy.

Sposób podawania

Produkt Prabixan jest przeznaczony do stosowania doustnego.

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

SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW O POTENCJALNIE WYŻSZYM RYZYKU KRWAWIENIA

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. Lekarz może podjąć decyzję o indywidualnym dostosowaniu dawki po rozważeniu możliwych korzyści i ryzyka danego pacjenta (patrz powyżej). 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. W przypadku stwierdzenia nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie dawki 220 mg (dwa razy dziennie po jednej kapsułce 110 mg). Jeśli wystąpi istotne klinicznie krwawienie, leczenie produktem leczniczym Prabixan 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 (Praxbind®, idarucizumab)⁹.

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

Czynniki farmakodynamiczne i kinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające poziom dabigatranu w osoczu	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) † • Równoczesne leczenie silnym inhibitorem P-gp† (patrz punkt Przeciwwskazania) • Równoczesne leczenie łagodnym do umiarkowanego 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 • Kłopidogrel • SSRI lub SNRI† • Inne produkty lecznicze mogące zaburzać hemostazę
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none"> • 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; ICH: krwawienie śródczaszkowe; SSRI: selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; SNRI: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny.

POSTĘPOWANIE OKOŁOOPERACYJNE

Zabiegi chirurgiczne i interwencje

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Prabixan ryzyko krwawienia podczas zabiegów chirurgicznych lub procedur inwazyjnych jest podwyższone. Interwencje chirurgiczne mogą zatem wymagać okresowego przerwania stosowania produktu leczniczego Prabixan.

Klirens dabigatranu u pacjentów z niewydolnością nerek może być wydłużony. Należy to uwzględnić przed wykonaniem jakiegokolwiek zabiegu.

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne	<p>Należy doraźnie przerwać stosowanie produktu Prabixan. W przypadku, gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie produktu Prabixan (Praxbind[®], idarucyzumab)⁹. Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie produktem Prabixan może być wznowione 24 godziny po podaniu produktu Praxbind[®] (idarucyzumab), pod warunkiem, że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.</p>
Zabiegi chirurgiczne/ interwencje w stanach podostrych	<p>Należy doraźnie przerwać stosowanie produktu Prabixan. 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 (kardiowersja, patrz punkt powyżej).</p>
Planowe zabiegi chirurgiczne	<p>W miarę możliwości stosowanie produktu Prabixan 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 produktu Prabixan na 2–4 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Zasady przerywania stosowania patrz Tabela 2.</p>

Tabela 2: Zasady odstawiania leku 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 poważny zabieg	Ryzyko standardowe
≥ 80	~13	2 dni przed zabiegiem	24 godziny przed zabiegiem
≥ 50 - < 80	~15	2-3 dni przed zabiegiem	1-2 dni przed zabiegiem
≥ 30 - < 50	~18	4 dni przed zabiegiem	2-3 dni przed zabiegiem (> 48 godzin)

Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/naktucie lędźwiowe

Ryzyko krwiaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego naktucia oraz długotrwałego utrzymywania cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Prabixan. Pacjenci poddani takim zabiegom wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych krwiaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

BADANIA CZYNNOŚCI UKŁADU KRZEPNIĘCIA I INTERPRETACJA WYNIKÓW

Stosowanie produktu leczniczego Prabixan nie wiąże się z koniecznością rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi^{3,4}.

W przypadku podejrzenia przedawkowania produktu leczniczego Prabixan lub konieczności nagłego leczenia pacjenta w oddziale ratunkowym, może być zasadne sprawdzenie czynności układu krzepnięcia.

Stwierdzono ścisłą korelację pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu a siłą działania przeciwzakrzepowego^{1,2}. Czas trombinowy (thrombin time, TT), ekarynowy czas krzepnięcia (ecarin clotting time, ECT) oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (activated partial thromboplastin time, aPTT) mogą dostarczyć użytecznych informacji, jednak testy te nie są standaryzowane, a przy interpretacji wyników należy zachować ostrożność.

- **Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR)** Test INR nie jest wiarygodny u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Prabixan 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 przeciwzakrzepowego^{1,2}. Do ilościowego pomiaru stężenia dabigatranu w osoczu opracowano 5-8 kilka kalibrowanych dla dabigatranu oznaczeń, opartych na dTT. Wynik pomiaru dTT stężenia dabigatranu w osoczu przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego wynoszący >200 ng/ml może wskazywać na podwyższone ryzyko krwawienia¹. 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 produktu leczniczego (tj. przed przyjęciem kolejnej dawki leku), które mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.

Uwaga: w pierwszych 2-3 dniach po zabiegu możliwie jest uzyskanie fałszywie zawyżonych wartości^{2,3}

Badanie (wartość dla stęż. minimalnego)	
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-krotność górnej granicy normy]	> 3
aPTT [x-krotność górnej granicy normy]	> 2
INR	Nie należy wykonywać

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 produktu leczniczego Prabixan (stężenie maksymalne) będą inne (wyższe) we wszystkich testach krzepliwości w porównaniu z wynikami z próbki krwi pobranej 10-16 godzin (stężenie minimalne) po przyjęciu takiej samej dawki.

PRZEDAWKOWANIE^{1,2}

Przy podejrzeniu przedawkowania pomoc w ocenie ryzyka krwawienia mogą badania czynności układu krzepnięcia. Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania stosowania produktu leczniczego Prabixan. 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 Prabixan 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^{1,2,9}

W zależności od sytuacji klinicznej 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.

KARTA PACJENTA OTRZYMUJĄCEGO PRODUKT LECZNICZY PRABIXAN I PORADY LEKARSKIE

Karta pacjenta znajduje się w opakowaniu zawierającym produkt leczniczy Prabixan. Pacjentów należy poinstruować, aby zawsze nosili kartę pacjenta przy sobie i okazywali ją w czasie spotkań z pracownikiem ochrony zdrowia. Pacjentów należy także pouczyć o konieczności stosowania się do zaleceń oraz nielekceważenia objawów przedmiotowych krwawień, a także opisów sytuacji, w których należy szukać pomocy lekarskiej.

Do zgłoszenia działania niepożądanego podczas stosowania produktu leczniczego Prabixan prosimy wykorzystać formularz zgłoszenia działania niepożądanego, który jest dostępny na stronie internetowej www.polpharma.pl w zakładce na dole strony „zgłoś działanie niepożądane” lub na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: <https://smz2.ezdrowie.gov.pl> Jakikolwiek podejrzenie wystąpienia działania niepożądanego produktu leczniczego Prabixan można również zgłaszać telefonicznie pod numer: + 48 22 364 61 01 lub drogą elektroniczną na adres: phv@polpharma.com

Piśmiennictwo:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prabixan.
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. Przewodnik dla lekarzy przepisujących produkt leczniczy PRADAXA; 2019; wersja 001-20-pVTEp.
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.instrumentation-laboratory.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.

PRABIXAN

(EtekSYLAN DABIGATranu)

PRZEWODNIK DLA LEKARZA PRZEPISUJĄCEGO LEK DO STOSOWANIA U DZIECI I MŁODZIEŻY

Niniejszy przewodnik zawiera zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Prabixan u dzieci i młodzieży w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia

- Wskazania do stosowania
- Przeciwwskazania
- Dawkowanie
- Szczególne populacje pacjentów potencjalnie zagrożonych wysokim ryzykiem krwawienia
- Postępowanie okołooperacyjne
- Testy krzepliwości oraz interpretacja ich wyników
- Przedawkowanie
- Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych
- Karta ostrzegawcza dla pacjenta i porady dotyczące leku Prabixan
- Bibliografia

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

wersja 1.0/PL/PPH/03.2025

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od momentu, gdy dziecko potrafi połykać miękkie pokarmy do wieku poniżej 18 lat.

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- eGFR <50 ml/min/1,73 m²
- 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
 - twierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku
 - malformacje tętniczo-żylne
 - tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np.
 - niefrakcjonowana heparyna (ang. UFH – Unfractionated Heparin)
 - 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 i pibrentaswir
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego

DAWKOWANIE¹

W przypadku zmiany postaci farmaceutycznej może zaistnieć konieczność zmiany przepisanej dawki. Dawkę podaną w odpowiedniej tabeli dawkowania danej postaci farmaceutycznej należy przepisać na podstawie masy ciała i wieku dziecka.

Produkt leczniczy Prabixan należy przyjmować dwa razy na dobę, jedną dawkę rano i jedną dawkę wieczorem, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Odstęp między dawkami powinien wynosić w miarę możliwości 12 godzin.

Prabixan 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsułki

Lek Prabixan w postaci kapsułek można stosować u dzieci w wieku 8 lat lub starszych, które potrafią połykać kapsułki w całości. Zalecana dawka zależy od masy ciała i wieku pacjenta zgodnie z tabelą 1. W trakcie leczenia dawkę należy dostosowywać do masy ciała i wieku. Dla zakresów masy ciała i wieku niewymienionych w tabeli dawkowania nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Tabela 1: Pojedyncze i całkowite dobowe dawki produktu leczniczego Prabixan w postaci kapsułek w miligramach (mg) w zależności od masy ciała pacjenta w kilogramach (kg) i wieku w latach

Zakresy masy ciała i wieku		Pojedyncza dawka w mg	Całkowita dawka dobowa w mg
Masa ciała w kg	Wiek w latach		
11 do <13	8 do <9	75	150
13 do <16	8 do <11	110	220
16 do <21	8 do <14	110	220
21 do <26	8 do <16	150	300
26 do <31	8 do <18	150	300
31 do <41	8 do <18	185	370
41 do <51	8 do <18	220	440
51 do <61	8 do <18	260	520
61 do <71	8 do <18	300	600
71 do <81	8 do <18	300	600
>81	10 do <18	300	600

Dawki pojedyncze wymagające połączenia więcej niż jednej kapsułki:

- 300 mg:** dwie kapsułki 150 mg lub cztery kapsułki 75 mg
- 260 mg:** jedna kapsułka 110 mg i jedna kapsułka 150 mg lub jedna kapsułka 110 mg i dwie kapsułki 75 mg
- 220 mg:** dwie kapsułki 110 mg
- 185 mg:** jedna kapsułka 75 mg i jedna kapsułka 110 mg
- 150 mg:** jedna kapsułka 150 mg lub dwie kapsułki 75 mg

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 Prabixan należy wyliczyć szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) na podstawie wzoru Schwartza (metodę stosowaną do oceny stężenia kreatyniny należy uzgodnić z lokalnym laboratorium).
- Leczenie produktem Prabixan 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 odpowiednią tabelą dawkowania powyżej (patrz tabele 1-3).

ZMIANA LECZENIA

Z produktu Prabixan na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

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

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Prabixan

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

Z produktu Prabixan na antagonistę witaminy K (VKA)

Pacjenci powinni rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem leczenia produktem Prabixan.

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

Z leczenia VKA na produkt Prabixan

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

SPOSÓB PODAWANIA

Prabixan 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsułki

Lek Prabixan kapsułki jest przeznaczony do podawania doustnego.

- Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. Lek Prabixan 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 4) 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 „Testy krzepliwości oraz interpretacja ich wyników”.

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania swoistego czynnika odwracającego (PRAXBIND, idarucyzumab) u dzieci i młodzieży.

Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.

Tabela 4: Czynniki ryzyka mogące zwiększać ryzyko krwotoku

Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<ul style="list-style-type: none">• Silne inhibitory P-gp[†] (patrz punkt „Przeciwwskazania”)• Jednoczesne stosowanie słabo do umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor)
Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none">• Kwas acetylosalicylowy i inne leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kłopidogrel• NLPZ[†]• SSRI lub SNRI[†]• Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę
Choroby/zabiegi o szczególnym ryzyku krwotoku	<ul style="list-style-type: none">• 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; NLPZ: niesteroidowe leki przeciwzapalne; SSRI: selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; SNRI: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny.

POSTĘPOWANIE OKOŁOOPERACYJNE

Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Pacjenci leczeni lekiem Prabixan poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia lekiem Prabixan.

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 Prabixan. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy. Przerwanie leczenia dabigatranem naraża pacjentów na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową.

Zabiegi chirurgiczne/procedury inwazyjne w stanach podostrych

Należy doraźnie przerwać stosowanie leku Prabixan. 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 Prabixan należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi.

U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, w przypadku których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu na 2-4 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

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

Czynność nerek (eGFR w ml/min/1,73 m ²)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu przed planowanym zabiegiem
>80	24 godz. przed
50-80	2 dni przed
<50	Nie przebadano tych pacjentów (patrz punkt „Przeciwwskazania”).

ZNIECZULENIE RDZENIOWE/ ZNIECZULENIE ZEWNĄTRZOPONOWE/ NAKŁUCIE LĘDŹWIOWE

Ryzyko krwaków 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 Prabixan. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

TESTY KRZEPLIWOŚCI ORAZ INTERPRETACJA ICH WYNIKÓW

Leczenie produktem Prabixan nie wymaga rutynowej kontroli klinicznej^{3,4}.

Pomiar działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem może dostarczyć informacji przydatnych do wykrycia nadmiernej ekspozycji na dabigatran przy występowaniu dodatkowych czynników ryzyka.

- Test INR nie daje wiarygodnych wyników u pacjentów otrzymujących lek Prabixan i zgłaszano przypadki uzyskania fałszywie podwyższonych wyników INR. Dlatego nie należy wykonywać testów INR.
- Czas trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (dTT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT) i czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT) mogą dostarczyć przydatnych informacji, jednak uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na zmienność wyników między badaniami.

Punkty czasowe dla pomiarów: Parametry przeciwzakrzepowe zależą od czasu pobrania próbki krwi w stosunku do czasu podania poprzedniej dawki. Próbka krwi pobrana 2 godziny po przyjęciu leku Prabixan (~ 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 produktem leczniczym Prabixan. Ponieważ dabigatran wydalą 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 Prabixan może prowadzić do krwotoku. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia (patrz punkt „Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych”).

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH^{1,2,5}

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania swoistego czynnika odwracającego (PRAXBIND®, idarucyzumab) 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 PRABIXAN

Pacjent otrzyma Kartę ostrzegawczą dla pacjenta znajdującą się w opakowaniu leku Prabixan. 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 zapoznania się z Kartą ostrzegawczą dla pacjenta.

BIBLIOGRAFIA

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prabixan.
2. van Ryn J i wsp. Thromb Haemost 2010; 103: 1116–1127.
3. Liesenfeld K-H i wsp. Br J Clin Pharmacol 2006; 62: 527–537.
4. Stangier J i wsp. Br J Clin Pharmacol 2007; 64: 292-303.
5. Pollack C i wsp. NEJM 2015; 373: 511-20.
6. PRADAXA® – PRZEWODNIK DLA LEKARZA PRZEPISUJĄCEGO LEK (ŻChZZ u dzieci) nr 001-22-PAE

