

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Pradaxa[®] (dabigatran-etexilát) **DOPORUČENÍ PRO PŘEDEPISUJÍCÍ LÉKAŘE** **PRO INDIKACI PRIMÁRNÍ PREVENCE ŽILNÍCH** **TROMBOEMBOLICKÝCH PŘÍHOD U PACIENTŮ PO TOTÁLNÍ** **NÁHRADĚ KYČELNÍHO NEBO KOLENNÍHO KLOUBU**

Informace uvedené v tomto doporučení se týkají pouze užívání přípravku PRADAXA[®] v indikaci primární prevence žilních tromboembolických příhod u pacientů po totální náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu v dávkovacím režimu jednou denně.

Tato brožura uvádí doporučení pro užívání přípravku PRADAXA[®] (dabigatran-etexilát) za účelem minimalizace rizika krvácení.

OBSAH

| | |
|--|----|
| INDIKACE | 4 |
| KONTRAINDIKACE | 4 |
| DÁVKOVÁNÍ..... | 5 |
| DOPORUČENÍ PRO HODNOCENÍ FUNKCE LEDVIN U VŠECH PACIENTŮ..... | 6 |
| ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ S VYŠŠÍM RIZIKEM KRVÁCENÍ..... | 7 |
| ZMĚNA LÉČBY | 9 |
| CHIRURGICKÉ A JINÉ VÝKONY | 10 |
| KOAGULAČNÍ TESTY A JEJICH INTERPRETACE..... | 12 |
| DOPORUČENÍ V PŘÍPADĚ PŘEDÁVKOVÁNÍ..... | 14 |
| PRADAXA INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA A DALŠÍ INFORMACE..... | 15 |

Tohoto doporučení pro předepisující lékaře nenahrazuje Souhrn údajů o přípravku (SPC)¹ přípravku PRADAXA®.

INDIKACE

Primární prevence žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.



KONTRAINDIKACE

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min; tj. 0,5 ml/s)
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Organické léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory závažného krvácení. Mohou to být současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie
- Souběžná léčba jinými antikoagulancii např. nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorální antikoagulancia (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.) kromě zvláštních situací, kdy dochází ke změně antikoagulační léčby nebo je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itrakonazolem a dronedaronem
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu.



DÁVKOVÁNÍ

- Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 – 4 hodin po ukončení operace podáním jedné tabletky (110 mg).
- Poté je nutno pokračovat dávkou 220 mg (užívanou jednou denně ve formě 2 tabletek po 110 mg) po celkovou dobu 10 dní (kolenní kloub) nebo 28 – 35 dní (kyčelní kloub).

Zvláštní skupiny pacientů se sníženou denní dávkou (viz níže):

- Pacienti ve věku 75 let nebo vyšším
- Středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 – 50 ml/min; tj. 0,5 – 0,83 ml/s)
- Současné užívání verapamilu nebo amiodaronu nebo chinidinu

**DOPORUČENÁ DENNÍ
DÁVKA UŽÍVANÁ
JAKO 2 TOBOLKY
PO 110 MG
JEDNOU
DENNĚ**

PRADAXA
220 mg

Pamatujte: Pokud není v pooperační fázi zabezpečena hemostáza, je nutno zahájení léčby odložit. Pokud léčba není zahájena v den operace, pak je třeba ji zahájit podáním 2 tabletek jednou denně.

Doporučené dávkování pro zvláštní skupiny pacientů:

- Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 – 4 hodin po ukončení operace podáním jedné tabletky (75 mg).
- Poté je nutno pokračovat dávkou 150 mg (užívanou jednou denně ve formě 2 tabletek po 75 mg) po celkovou dobu 10 dní (kolenní kloub) nebo 28 – 35 dní (kyčelní kloub).
- U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a současně léčených přípravkem PRADAXA® a verapamilem je třeba zvážit snížení dávky přípravku PRADAXA® na 75 mg denně.

**NIŽŠÍ DÁVKA PRO ZVLÁŠTNÍ
POPULACE UŽÍVANÁ
JAKO 2 TOBOLKY
PO 75 MG
JEDNOU
DENNĚ**

PRADAXA
150 mg

Způsob podání

- Přípravek PRADAXA® může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Tobolky je třeba polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody, aby se usnadnil transport tobolek do žaludku.
- Pacienti musí být poučeni, aby tobolku nelámali, nekousali, ani nevysypávali její obsah, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.

DOPORUČENÍ PRO HODNOCENÍ FUNKCE LEDVIN U VŠECH PACIENTŮ

- Před zahájením léčby přípravkem PRADAXA® by měla být zhodnocena funkce ledvin výpočtem CrCL metodou podle Cockcroft-Gaulta*, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min; tj. < 0,5 ml/s).
- Během léčby by měla být funkce ledvin zhodnocena, pokud je pacient ve stavu, kdy se očekává, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolemie, dehydratace a v případě souběžné léčby určitými léčivými přípravky).

* Vzorec pro výpočet podle Cockcroft-Gaulta je následující:

Pro kreatinin v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{věk (roky)}) \times \text{tělesná hmotnost (kg)} \times 0,85 \text{ u žen}}{72 \times \text{sérový kreatinin (mg/dl)}}$$

Pro kreatinin v μmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{věk (roky)}) \times \text{tělesná hmotnost (kg)} \times 0,85 \text{ u žen}}{\text{sérový kreatinin (μmol/l)}}$$

Tato metoda je doporučena při hodnocení CrCL u pacientů před zahájením a během léčby přípravkem PRADAXA®.



ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ S VYŠŠÍM RIZIKEM KRVÁCENÍ

Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz Tabulka 1) mají být pečlivě klinicky sledováni (zda se neobjevují známky krvácení nebo anémie). Při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí vůči dabigatranu mohou napomoci koagulační testy (viz odstavec „Koagulační testy a jejich interpretace“).

Podobně jako jiná antikoagulancia, musí být i přípravek PRADAXA® podáván opatrně u stavů se zvýšeným rizikem krvácení. Během léčby přípravkem PRADAXA® může dojít ke krvácení v jakékoliv lokalizaci. Neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku musí vést k hledání zdroje krvácení. Pokud se objeví klinicky významné krvácení, léčbu je třeba přerušit.

Při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení, kdy je nutno rychle zrušit antikoagulační účinek dabigatranu, je k dispozici specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum) (viz bod „Doporučení v případě předávkování^{1,2}“).

Tabulka 1* shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

| Farmakodynamické a farmakokinetické faktory | Věk ≥75 let |
|--|--|
| Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu | Hlavní: <ul style="list-style-type: none"> • středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 – 50 ml/min; tj. 0,5 – 0,83 ml/s)⁺ • současné podávání inhibitorů glykoproteinu P Vedlejší: <ul style="list-style-type: none"> • nízká tělesná hmotnost (< 50 kg) |
| Farmakodynamické interakce | <ul style="list-style-type: none"> • ASA • NSAID • Klopidoogrel • SSRI nebo SNRI[#] • jiné léky ovlivňující hemostázu |
| Onemocnění / lékařské výkony / zákroky, u nichž je riziko krvácení zvýšené | <ul style="list-style-type: none"> • vrozené nebo získané poruchy koagulace • trombocytopenie nebo poruchy funkce trombocytů • ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux • nedávná biopsie, závažné zranění • bakteriální endokarditida |

* Informace o zvláštních skupinách pacientů, kteří vyžadují sníženou dávku, viz bod „Dávkování“

⁺ CrCL: clearance kreatininu

[#] SSRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; SNRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu



ZMĚNA LÉČBY

Z léčby přípravkem PRADAXA® na parenterální antikoagulační léčbu

S přechodem na parenterální antikoagulační léčbu se doporučuje vyčkat 24 hodin od podání poslední dávky přípravku PRADAXA®.



Poslední dávka přípravku Pradaxa®



Počkat 24 hod.



Zahájit léčbu injekčním antikoagulanciem

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu přípravkem PRADAXA®

Přerušit podávání parenterálního antikoagulačního přípravku a začít podávat přípravek PRADAXA® 0 – 2 hodiny před časem, na který připadá následující dávka alternativní léčby, nebo v době přerušování podávání v případě kontinuální léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem (UFH)).



Předchozí léčba injekčním antikoagulanciem



Zahájení podávání přípravku Pradaxa® 0-2 hod. před očekávaným podáním injekčního antikoagulancia



Nepodávat očekávanou dávku injekčního antikoagulancia

CHIRURGICKÉ A JINÉ VÝKONY

Pacientům, kterým je podáván přípravek PRADAXA® a kteří podstupují chirurgické nebo jiné invazivní výkony, hrozí zvýšené riziko krvácení. Z tohoto důvodu může být nutné přípravek PRADAXA® před chirurgickými výkony dočasně vysadit.

Clearance dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí může trvat déle. To je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv výkonem.

Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony

Podávání přípravku PRADAXA® je třeba dočasně přerušit. Pokud je nutno antikoagulační účinek přípravku PRADAXA® rychle zrušit, je k dispozici specifický přípravek (Praxbind®, idarucizumabum).

Zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu vystavuje pacienty riziku trombózy, které vyplývá z jejich základního onemocnění. Léčbu přípravkem PRADAXA® lze znovu zahájit 24 hodin po podání přípravku Praxbind® (idarucizumabum), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo adekvátní hemostázy.

Subakutní operace/výkony

Podávání přípravku PRADAXA® je třeba dočasně přerušit. Pokud je to možné, měly by být operace či výkony odloženy po dobu nejméně 12 hodin od podání poslední dávky. Jestliže operaci nelze odložit, riziko krvácení může být zvýšené. Toto riziko krvácení je nutno zvažovat oproti naléhavosti výkonu.

Elektivní chirurgické výkony

Pokud je to možné, je třeba podávání přípravku PRADAXA® přerušit nejméně 24 hodin před chirurgickým nebo invazivním výkonem. U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo při rozsáhlém chirurgickém výkonu, který může vyžadovat kompletní hemostázu, zvažte vysazení přípravku PRADAXA® 2 – 4 dny před operací. Clearance dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí může trvat déle. To je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv výkonem.

Tabulka 2 shrnuje pravidla pro přerušení léčby před invazivními a chirurgickými výkony.

| Funkce ledvin (CrCL) | Odhadovaný poločas (v hodinách) | Podávání dabigatranu se má před elektivním operativním výkonem ukončit | |
|--|---------------------------------|--|--------------------------|
| | | Vysoké riziko krvácení nebo rozsáhlý chirurgický výkon | Běžné riziko |
| ≥80 ml/min ≥1,33 ml/s | asi 13 | 2 dny před | 24 hodin před |
| ≥50 – <80 ml/min ≥0,83 – <1,33 ml/s | asi 15 | 2–3 dny před | 1–2 dny před |
| ≥30 – <50 ml/min ≥0,5 – <0,83 ml/s | asi 18 | 4 dny před | 2–3 dny před (>48 hodin) |

Spinální anestezie/epidurální anestezie/ lumbální punkce

Výkony, jako je spinální anestezie, mohou vyžadovat plně funkční hemostázu.

Riziko vývoje spinálního nebo epidurálního hematomu může být zvýšeno v případě traumatické nebo opakované punkce a při dlouhodobém používání epidurálních katetrů. Po odstranění katetru je nutný nejméně dvouhodinový interval před podáním první dávky přípravku PRADAXA®. Tyto pacienty je nutno často sledovat, zda se u nich nerozvíjí neurologické známky a příznaky spinálního nebo epidurálního hematomu.

KOAGULAČNÍ TESTY A JEJICH INTERPRETACE

Během léčby přípravkem PRADAXA® není nutné rutinní klinické monitorování při krátkodobé ani při dlouhodobé terapii^{3, 4}. Avšak v případech podezření na předávkování nebo u pacientů léčených přípravkem PRADAXA®, kteří vyhledají akutní lékařské ošetření nebo před operací, může být vhodné ověřit stav koagulace pacienta.

Existuje úzká souvislost mezi plazmatickou koncentrací dabigatranu a stupněm jeho antikoagulačního účinku^{1, 2}. Trombinový čas (TT), ecarinový koagulační čas (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale tyto testy nejsou standardizovány a výsledky je nutno interpretovat s opatrností.

aPTT

Test aPTT je široce dostupný a poskytuje přibližný údaj o intenzitě antikoagulace dosažené dabigatranem. Test aPTT má však omezenou senzitivitu a není vhodný pro přesnou kvantifikaci antikoagulačního účinku, zejména při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. Vysoké hodnoty aPTT je nutno interpretovat s opatrností.

INR

Test INR je u pacientů léčených přípravkem PRADAXA® nespolehlivý a byla hlášena falešně pozitivní zvýšení INR. Proto by test INR neměl být prováděn.

Měření koncentrace dabigatranu v plazmě

Pro kvantitativní měření koncentrace dabigatranu v plazmě bylo na základě dilutovaného trombinového času (dTT)⁵⁻⁷ vyvinuto několik dabigatranem kalibrovaných testů. Výsledek měření dilutovaného trombinového času (dTT) **s koncentrací dabigatranu v plazmě > 67 ng/ml před užitím další dávky léku** může být spojen se zvýšeným rizikem krvácení.¹ Normální výsledek dTT znamená, že není přítomen žádný klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu.

Tabulka 3 uvádí hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough; tj. před užitím další dávky), které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení. Pamatujte: V prvních 2 – 3 dnech po chirurgickém výkonu jsou možné falešně prodloužené hodnoty těchto testů.^{2, 3}

| Test (hodnota při minimální koncentraci) | |
|---|---------------------------|
| dTT (ng/ml) | >67 |
| ECT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí) | údaje nejsou k dispozici* |
| aPTT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí) | >1,3 |
| INR | neměl by být prováděn |

*Ecarinový test (ECT) nebyl měřen u pacientů léčených v rámci prevence žilní tromboembolie po operativní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu dávkou 220 mg přípravku PRADAXA® jednou denně.

Časový bod: Parametry antikoagulace jsou závislé na okamžiku, kdy je odebrán vzorek krve a na tom, kdy byla užitá předchozí dávka antikoagulancia. Vzorek krve odebraný 2 hodiny po užití dávky přípravku PRADAXA® (= maximální hladina) bude mít odlišný výsledek (který bude vyšší) ve všech testech srážlivosti krve při srovnání s krevním vzorkem odebraným za 20 – 28 hodin (=minimální hladina) po užití stejné dávky léku.



DOPORUČENÍ V PŘÍPADĚ PŘEDÁVKOVÁNÍ^{1,2}

Dávky přípravku PRADAXA® překračující dávky doporučené vystavují pacienta zvýšenému riziku krvácení. V případě podezření na předávkování mohou koagulační testy pomoci při určení rizika krvácení. Nadměrná antikoagulace si může vyžádat přerušení léčby přípravkem PRADAXA®. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Protože se dabigatran vylučuje převážně renální cestou, musí být udržována adekvátní diuréza. V závislosti na klinické situaci a podle úvahy ošetřujícího lékaře se zajistí vhodná standardní léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada krevního objemu.^{1,2} Je možné zvážit podání čerstvé plně krve, čerstvé mražené plazmy a/nebo koncentrátů krevních destiček v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregancia. Veškerá symptomatická léčba musí být podána dle zvážení lékaře.

Při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení nebo při neodkladných chirurgických nebo urgentních výkonech, kdy je nutno rychle zrušit antikoagulační účinek přípravku PRADAXA®, je k dispozici specifický přípravek (Praxbind®, idarucizumabum).

Je možné zvážit podání koncentrátů koagulačních faktorů (aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Existuje jistý experimentální důkaz, že tyto látky mohou zvrátit antikoagulační účinek dabigatranu, ale údaje o jejich použitelnosti v klinické praxi a také o možném riziku rebound tromboembolie jsou velmi omezené. Koagulační testy mohou být po podání navrhovaných koncentrátů koagulačních faktorů nespolehlivé. Opatrnosti je třeba při interpretaci výsledků těchto vyšetření.

Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích.

V závislosti na místní dostupnosti je třeba v případě závažného krvácení zvážit konzultaci s hematologem.



PRADAXA® – INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA A DALŠÍ INFORMACE

Informační karta pro pacienta je součástí balení přípravku PRADAXA®, které Váš pacient dostane. Pacient by měl být informován, aby nosil Informační kartu pro pacienta stále u sebe a ukázal ji, pokud navštíví lékaře. Pacient by měl být poučen i o nutnosti dodržovat léčbu, o možných příznacích krvácení a kdy je třeba vyhledat lékařskou péči.



HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na:
<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je:

Státní ústav pro kontrolu léčiv,
oddělení farmakovigilance,
Šrobárova 48, Praha 10, 100 41,
e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Reference:

1. PRADAXA® Souhrn údajů o přípravku. Boehringer Ingelheim.
2. van Ryn J *et al.* *Thromb Haemost* 2010; **103**:1116–1127.
3. Liesenfeld K-H *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2006; **62**:527–537.
4. Stangier J *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2007; **64**:292–303.
5. 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).
www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont