

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

Informace uvedené v tomto doporučení se týkají pouze užívání přípravku PRADAXA® v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní v dávkovacím režimu dvakrát denně.



Tato brožura obsahuje doporučení pro užívání přípravku PRADAXA® (dabigatran-etexilát) za účelem minimalizace rizika krvácení včetně dalších informací jako jsou:

- Indikace
- Dávkování
- Zvláštní skupiny pacientů
- Koagulační testy a jejich interpretace
- Opatření v případě předávkování

PRADAXA® DOPORUČENÍ PRO PŘEDEPISUJÍCÍ LÉKAŘE PRO INDIKACI PREVENCE CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY A SYSTÉMOVÉ EMBOLIE U PACIENTŮ S FIBRILACÍ SÍNÍ



Indikace¹

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více následujícími rizikovými faktory:

- cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka nebo systémová embolie v anamnéze
- ejekční frakce levé komory < 40%
- symptomatické srdeční selhání třídy 2 či vyšší podle klasifikace NYHA
- věk ≥ 75 let
- věk ≥ 65 let spojený s jedním z následujících onemocnění: diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční nebo hypertenze

Dávkování¹

Doporučená denní dávka přípravku PRADAXA® je 300 mg, která se užívá ve formě jedné tablety po 150 mg dvakrát denně. Léčba musí být dlouhodobá.

Zvláštní skupiny pacientů se sníženou denní dávkou:

- Pacienti ve věku 80 let nebo vyšším musí být léčeni denní dávkou 220 mg užívanou ve formě jedné tablety po 110 mg dvakrát denně.
- Pacienti ve věku 75 až 80 let mají být léčeni denní dávkou 300 mg užívanou ve formě jedné tablety po 150 mg dvakrát denně. Podle rozhodnutí lékaře lze individuálně zvážit dávku 220 mg užívanou ve formě jedné tablety po 110 mg dvakrát denně, pokud je riziko tromboembolie nízké a riziko krvácení vysoké.
- U pacientů, kteří současně užívají dabigatran-etexilát a verapamil, je třeba snížit dávkování na dávku 220 mg užívanou ve formě jedné tablety po 110 mg dvakrát denně.
- U jedinců s gastritidou, esofagitidou nebo s gastroesofageálním refluxem lze zvážit podávání dávky 220 mg užívané ve formě jedné tablety po 110 mg dvakrát denně.
- Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30 - 50 ml/min; tj. 0,5 - 0,83 ml/s) je doporučená dávka přípravku PRADAXA® také 300 mg užívaná ve formě jedné tablety po 150 mg dvakrát denně. U pacientů s vysokým rizikem krvácení je však třeba zvážit snížení dávky přípravku PRADAXA® na 220 mg užívaných ve formě jedné tablety po 110 mg dvakrát denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min; tj. < 0,5 ml/s) je léčba přípravkem PRADAXA® kontraindikována.
- 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 posouzena, pokud je pacient ve stavu, kdy se očekává, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolemie, dehydratace a souběžná léčba s některými léčivými přípravky). U starších pacientů (> 75 let) nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin by měla být funkce ledvin zhodnocena nejméně jednou ročně.

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

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

Způsob podání

Přípravek Pradaxa může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Tabletku je třeba spolknout celou a zapít trochou vody. Tabletku nelámejte, nekousejte, ani nevyspávejte obsah tabletky, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.

Zvláštní skupiny pacientů s vyšším rizikem krvácení¹

Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz Tabulka 1) mají být pečlivě klinicky sledováni (zda se neobjevují známky krvácení nebo anémie). O úpravě dávky musí rozhodnout lékař po zhodnocení potenciálního prospěchu a rizika u jednotlivých pacientů. Při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí vůči dabigatranu mohou napomoci koagulační testy. Pokud je zjištěna nadměrná expozice vůči dabigatranu u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, doporučuje se podávání dávky 220 mg užívané ve formě jedné tablety po 110 mg dvakrát denně. Pokud dojde ke klinicky významnému krvácení, je nutno léčbu přerušit.

Podobně jako jiná antikoagulantia, 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. V průběhu léčby se doporučuje pečlivě klinické sledování, zejména pokud se rizikové faktory kombinují.

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) |

tabulka pokračuje na následující straně:

| | |
|----------------------------|--|
| Farmakodynamické interakce | <ul style="list-style-type: none"> • ASA • NSAID • Klopidogrel • 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 • nedávná biopsie, závažné zranění • bakteriální endokarditida • ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux |
|--|--|

* 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

Pacienti s umělými srdečními chlopněmi

Bezpečnost a účinnost přípravku PRADAXA® nebyla zkoumána u pacientů s umělými srdečními chlopněmi. Použití přípravku PRADAXA® u těchto pacientů se proto nedoporučuje.

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.

Předoperační fáze

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 | asi 18 | 4 dny před | 2-3 dny před (> 48 hodin) |
| ≥ 0,5 - < 0,83 ml/s | | | |

Pokud je nutný akutní výkon, je třeba léčbu přípravkem PRADAXA® dočasně přerušit. Pokud je to možné, je nutno chirurgický či jiný výkon odložit tak, aby byl výkon proveden nejméně 12 hodin po podání poslední dávky. Pokud chirurgický výkon nelze odložit, může být riziko krvácení zvýšené. Toto riziko krvácení je třeba zvažovat proti naléhavosti výkonu.

Koagulační testy a jejich interpretace²

Během léčby přípravkem PRADAXA® není nutné rutinní klinické monitorování při krátkodobé ani při dlouhodobé terapii. Avšak v případech podezření na předávkování nebo u pacientů léčených přípravkem PRADAXA®, kteří vyhledají akutní lékařské ošetření, může být vhodné ověřit stav koagulace pacienta, který přípravek PRADAXA® užívá. Existuje úzká souvislost mezi plazmatickou koncentrací dabigatranu a stupněm jeho antikoagulačního účinku. Následující testy mohou sloužit ke zhodnocení stupně rizika krvácení (viz Obrázek 1):

• Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)

test, který může být užitečný pro zjištění nadměrné antikoagulační aktivity, i když jeho citlivost vůči aktivitě dabigatranu v hladinách vyšších, než jsou hladiny terapeutické, je nižší.^{1,2}

Pamatujte: V prvních 2-3 dnech po chirurgickém výkonu jsou možné falešně prodloužené hodnoty tohoto testu.^{2,3}

- Výsledek testu aPTT > 2-násobek horní hranice normálního rozmezí v okamžiku minimální koncentrace dabigatranu (tj. v okamžiku, kdy má být podána jeho další dávka) může být spojen se zvýšeným rizikem krvácení.^{2,4}

• **Trombinový čas (TT)** - výsledek měření tohoto testu je závislý na druhu použitého koagulometru a šarži trombinu. Spíše než určení trombinového času TT je proto vhodné použít **kalibrováný test inhibitoru trombinu Hemoclot®** (Hemoclot® Thrombin Inhibitor test) - **dilutovaný trombinový čas** (dilutovaný TT test), který využívá standardů dabigatranu k výpočtu koncentrace dabigatranu v plazmě.²

- Výsledek měření TT prostřednictvím **kalibrováného testu inhibitoru trombinu Hemoclot®**⁵ - **dilutovaného trombinového času** (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francie) s **koncentrací dabigatranu v plazmě > 200 ng/ml** (přibližně > 65 sekund⁶) před užitím další dávky léku při podávání 150 mg dvakrát denně (měření minimální koncentrace, tj. 10-16 hodin po podání předchozí dávky), je spojen se zvýšeným rizikem krvácení.¹

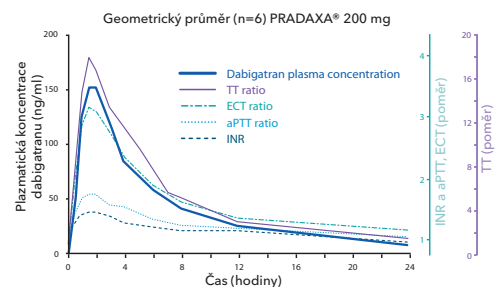
- Normální výsledek TT znamená, že není přítomen žádný klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu.

• **Ecarinový test (ECT)** poskytuje přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.²

- **Prodloužení ECT na přibližně 3-4 násobek v porovnání s normálními hladinami v okamžiku před užitím další dávky** přípravku PRADAXA® (v okamžiku minimální koncentrace) je spojen se zvýšeným rizikem krvácení.⁶

• **Protrombinový čas (INR)** - není dostatečně citlivý a jeho použití nelze doporučit.²

• **Časový bod:** Parametry antikoagulace jsou závislé na okamžiku, kdy je odebrán vzorek krve a na tom, kdy byla užitá předchozí dávka antikoagulačního léku. Vzorek krve odebraný 2 hodiny po užití dávky přípravku PRADAXA® (= vrcholová hladina) bude mít odlišný výsledek (který bude vyšší) ve všech testech srážlivosti krve při srovnání s krevním vzorkem odebraným za 10-16 hodin (=minimální hladina) po užití stejné dávky léku (viz Obrázek 1, který znázorňuje situaci po užití jedné dávky dabigatranu-etezilátu (přípravek PRADAXA®)).



Obrázek 1: Příklad závislosti koagulačních parametrů na clearance 200 mg dávky dabigatranu. Graf je převzat z publikace odkaz č. 7.

Pamatujte: Ke zhodnocení rizika krvácení je možné použít kvalitativní testy, jako je aPTT, ECT nebo TT jiný než dabigatranem kalibrováný test inhibitoru trombinu Hemoclot®. Pro kvantitativní měření koncentrace dabigatranu v plazmě je k dispozici pouze dabigatranem kalibrováný test inhibitoru trombinu Hemoclot®.⁵

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®. Neexistuje žádné specifické antidotum dabigatranu. Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Protože se dabigatran vylučuje převážně renální cestou, musí být udržována adekvátní diuréza. Dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře je možné zahájit vhodnou standardní léčbu, tj. chirurgickou hemostázu a náhradu krevního objemu.¹ Je třeba zvážit podání čerstvé plné krve nebo čerstvé mražené plazmy. Je možné zvážit podání koncentrátů aktivovaného protrombinového komplexu (např. FEIBA) nebo rekombinantního faktoru VIIa nebo koncentrátů koagulačních faktorů II, IX a X. 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 nespolehlivé po podání navrhovaných reverzních látek. Opatrnosti je třeba při interpretaci výsledků těchto vyšetření. Také je třeba zvážit podání koncentrátů trombocytů v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo pokud byly podány protidestičkové léky s dlouhodobým účinkem. Veškerá symptomatická léčba musí být podávána na základě rozhodnutí lékaře.

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

Informace uvedené v tomto doporučení se týkají užívání přípravku PRADAXA® v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní v dávkovacím režimu dvakrát denně.

PRADAXA® Informační karta pro pacienta

Prosím předejte svému pacientovi Informační kartu, která jej bude informovat o známkách nebo příznacích krvácení a kdy má vyhledat odbornou lékařskou pomoc.

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku pro přípravek Pradaxa® Boehringer Ingelheim.
2. van Ryn et al. Thromb Haemost 2010; **103**:1116-1127.
3. Liesenfeld K-H et al. Br J Clin Pharmacol 2006; **62**:527-537.
4. Monografie přípravku - Kanada. Boehringer Ingelheim, 2010.
5. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). K dispozici na www.hyphen-biomed.com.
6. Boehringer Ingelheim. Data on file.
7. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; **64**:292-303.