

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 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 včetně dalších informací jako jsou:

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

Edukační materiály

PRADAXA® DOPORUČENÍ PRO PŘEDEPISUJÍCÍ LÉKAŘE PRO INDIKACI PRIMÁRNÍ PREVENCE ŽILNÍCH TROMBOEMBOLICKÝCH PŘÍHOD U PACIENTŮ PO TOTÁLNÍ NÁHRADĚ KYČELNÍHO NEBO KOLENNÍHO KLOUBU

Indikace¹

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 antikoagulanty např. nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorální antikoagulantia (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, itraconazolem a dronedaronem
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu.

Dávkování¹

- Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním jedné tobolky (110 mg)
- Poté je nutno pokračovat dávkou 220 mg (užívanou jednou denně ve formě 2 tobolek 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

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 tobolek jednou denně.

Doporučené dávkování pro zvláštní skupiny pacientů:

- Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním jedné tobolky (75 mg).
- Poté je nutno pokračovat dávkou 150 mg (užívanou jednou denně ve formě 2 tobolek 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.

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:

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

$$\text{Pro kreatinin v } \mu\text{mol/l:} \\ \frac{1,23 \times (140 - \text{věk [roky]}) \times \text{tělesná hmotnost [kg]} \times (x 0,85 \text{ u žen})}{\text{sérový kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

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

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®

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu přípravkem PRADAXA®

- Přerušit podávání parenterálního antikoagulačního přípravku a začít podávat dabigatran-etexilát 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)).

Způsob podání

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

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.

Podobně jako jiná antikoagulační léčiva, 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.

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

Farmakodynamické a farmakokinetické faktory

Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu

Hlavní:

- středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 - 50 ml/min; tj. 0,5 - 0,83 ml/s)⁺
- současné podávání inhibitorů glykoproteinu P

Vedlejší:

- nízká tělesná hmotnost (< 50 kg)

Farmakodynamické interakce

- ASA
- NSAID
- Klopidoogrel
- SSRI nebo SNRI#
- jiné léky ovlivňující hemostázu

Onemocnění / lékařské výkony / zákroky, u nichž je riziko krvácení zvýšené

- 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

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.

Předoperační fáze

Tabulka 2 shrnuje pravidla pro přerušování 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	asi 15	2-3 dny před	1-2 dny před
≥ 0,83 - < 1,33 ml/s			
≥ 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.

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 u případě traumatické nebo opakované punkce a při dlouhodobém používání epidurálních katetrů. Po odstranění katetru je nutný nejméně dvouhodinový interval před podáním první dávky dabigatran-etexilátu. Tyto pacienty je nutno často sledovat, zda se u nich nerozvíjí neurologické známky a příznaky spinálního nebo epidurálního hematomu.

Koagulační testy a jejich interpretace²

Během léčby přípravkem PRADAXA® není nutné rutinní klinické monitorování při krátkodobé ani při dlouhodobé terapii^{3, 6}. 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, který přípravek PRADAXA® užívá.

Existuje úzká souvislost mezi plazmatickou koncentrací dabigatranu a stupněm jeho antikoagulačního účinku. Dilutovaný trombinový čas (dTT), ecarinový koagulační čas (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale tyto testy nejsou standardizovány a výsledky je nutno inter-

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

Pro kvantitativní měření koncentrace dabigatranu v plazmě je k dispozici pouze dabigatranem kalibrovaný test inhibitoru trombinu Hemoclot®.⁴

- Výsledek měření dilutovaného trombinového času (dTT)¹ - pomocí **kalibrovaného testu inhibitoru trombinu Hemoclot®** (Hemoclot® Thrombin Inhibitor test; Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francie) **s koncentrací dabigatranu v plazmě > 67 ng/ml** (přibližně > 40 sekund²) před užitím další dávky léku při podávání 220 mg jednou denně (měření minimální koncentrace, tj. 20-24 hodin po podání předchozí dávky), je 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. 20-24 hodin po podání předchozí 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 a kolenního kloubu dávkou 220 mg dabigatran-etexilátu jednou denně.

Časový bod: Parametry antikoagulace jsou závislé na okamžiku, kdy je odebrán vzorek krve a na tom, kdy byla užita 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 přerušování 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 koncentráty trombocytů v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo pokud byla podána dlouhodobě působící antiagregancia. 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.

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.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčebných osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

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

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. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). K dispozici na <http://www.dabigatrantesting.com>
5. Data on file.
6. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292-303.

PRADAXA® je registrovaná ochranná známka společnosti Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG a je používána na základě licence.