

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.



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

## 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. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). K dispozici na <http://www.dabigatrantesting.com>.
5. Huisman V. et al. Thromb Haemost 2012; 107.
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.



Tato brožura obsahuje 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



# Indikace<sup>1</sup>

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

## 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 situací, kdy dochází ke změně léčby z nebo na přípravek PRADAXA® 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 přechít
- Souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itrakonazolem, takrolimem a dromedronem
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu.

## Dávkování<sup>1</sup>

Doporučená denní dávka přípravku PRADAXA® je 300 mg, která se užívá ve formě jedné tobolky 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 tobolky po 110 mg dvakrát denně.

Test (hodnota při minimální koncentraci)	
dTT (ng/ml)	> 200
ECT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 3
aPTT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 2
INR	neměl by být prováděn

**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® (= maximální 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.

## Doporučení v případě předávkování<sup>1,2</sup>

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.<sup>1</sup> Je třeba zvážit podání čerstvé plně 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 koncentráту 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 pouze užívání přípravku PRADAXA® v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní v dávkovacím režimu dvakrát denně.

# 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 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 interpretace<sup>2</sup>

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. 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 interpretovat 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®.<sup>4</sup>

- Výsledek měření dilutovaného trombinového času (dTT)<sup>1</sup> - pomocí **kalibrovaného testu inhibitoru trombinu Hemoclot®** (Hemoclot® Thrombin Inhibitor test; Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francie) s **koncentrací dabigatranu v plazmě > 200 ng/ml** (přibližně > 65 sekund<sup>5</sup>) 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.<sup>1</sup>
- 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. 10-16 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.<sup>2,3</sup>

- Pacienti ve věku 75 až 80 let mají být léčeni denní dávkou 300 mg užíváním ve formě jedné tablety po 150 mg dvakrát denně. Podle rozhodnutí lékaře lze individuálně zvážit dávku 220 mg užíváním 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 užíváním 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 užíváním ve formě jedné tablety po 110 mg dvakrát 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 mohl dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a v případě souběžné léčby určitými 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:

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

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

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

## Změna léčby

Z léčby přípravkem PRADAXA® na parenterální antikoagulační léčbu

- Doporučuje se počkat 12 hodin od podání poslední dávky před přechodem z dabigatran-etexilátu na parenterální antikoagulační léčbu.

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu přípravkem PRADAXA®

- Dabigatran-etexilát je třeba podat 0-2 hodiny před časem, na který připadá následující dávka při alternativní léčbě, nebo v čase ukončení léčby v případě pokračující léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem).

## Z léčby přípravkem PRADAXA® na antagonistu vitamínu K (VKA)

Léčbu pomocí antagonisty vitamínu K je nutno zahájit podle úrovně CrCL následujícím způsobem:

- CrCL  $\geq 50$  ml/min: zahájit podávání VKA 3 dny před vysazením dabigatran-etexilátu
- CrCL  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min: zahájit podávání VKA 2 dny před vysazením dabigatran-etexilátu

Protože přípravek PRADAXA® může přispívat ke zvýšení INR, vyšetření INR by nemělo být provedeno dříve, než nejméně po 2 dnech od ukončení podávání přípravku PRADAXA®.

### Z antagonisty vitamínu K (VKA) na léčbu přípravkem PRADAXA®

Podávání antagonistů vitamínu K je nutno ukončit. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile hodnota INR (International Normalized Ratio) je  $< 2,0$ .

#### Kardioverze

Léčbu dabigatran-etexilátem není nutno přerušovat z důvodu kardioverze.

## Způsob podání

- Přípravek PRADAXA® může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Tobolku je třeba spolknout celou a zapít trochou vody.
- Tobolku nelámejte, nekousejte, ani nevysypávejte obsah tobolek, 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). 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 tobolek 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 pečlivé klinické sledování, zejména pokud se rizikové faktory kombinují.

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

Farmakodynamické a farmakokinetické faktory

Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu

#### Hlavní:

- středně těžká porucha koagulační ledvin (CrCL 30 - 50 ml/min; tj. 0,5 - 0,83 ml/s)<sup>+</sup>
- 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
$\geq 80$ ml/min	asi 13	2 dny před	24 hodin před
$\geq 1,33$ ml/s			
$\geq 50$ - $< 80$ ml/min	asi 15	2-3 dny před	1-2 dny před
$\geq 0,83$ - $< 1,33$ ml/s			
$\geq 30$ - $< 50$ ml/min	asi 18	4 dny před	2-3 dny před (> 48 hodin)
$\geq 0,5$ - $< 0,83$ 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.