

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 tromboembolií u pacientů po totální náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu v dávkovacím režimu jednou denně.



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

**Tato brožura uvádí
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



Indikace¹

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

Dávkování¹

- Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním jedné tablety (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

Doporučené dávkování pro zvláštní skupiny pacientů:

- Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním jedné tablety (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
- 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, 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).

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

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). Při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí vůči dabigatranu mohou napomoci koagulační testy.

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. 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: |
|---|---|
| | <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

| 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• aktivní vředová choroba žaludku a duodena• nedávné gastrointestinální krvácení• nedávná biopsie nebo závažné zranění• nedávné intrakraniální krvácení• chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka• bakteriální endokarditida |

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

+ CrCL: clearance kreatininu

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 jakýmkoli výkonem.

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

| Funkce ledvin (CrCL) | Odhadovaný polčas (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) |

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 interpretace*²

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 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. 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 > 45 sekund v okamžiku minimální koncentrace dabigatranu (tj. v okamžiku, kdy má být podána jeho další dávka)** je spojen se zvýšeným rizikem krvácení.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 trombinu⁴ Hemoclot®** (Hemoclot® Thrombin Inhibitors test) - **dilutovaný trombinový čas** (diluční TT test), který využívá standard dabigatranu k výpočtu koncentrace dabigatranu v plazmě.²

- Výsledek měření TT¹ prostřednictvím **kalibrovaného testu inhibitoru trombinu Hemoclot®⁵ - dilutovaného trombinového času** (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francie) s **koncentrací dabigatranu v plazmě > 67 ng/ml** (přibližně > 40 sekund⁴) 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.

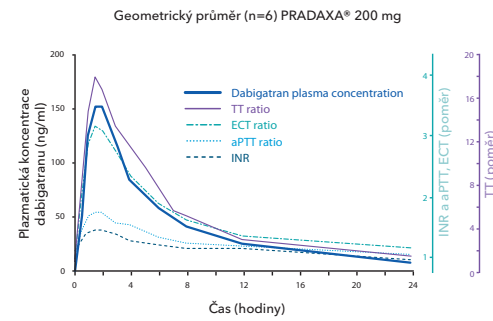
- Normální výsledek TT znamená, že není přítomen žádný klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu.

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

- **Prodloužení ECT na přibližně 2 násobek v porovnání s normálními hladinami v okamžiku před užitím další dávky přípravku PRADAXA®** je spojen se zvýšeným rizikem krvácení.⁴

• **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 20-28 hodin (=minimální hladina) po užití stejné dávky léku (viz Obrázek 1, který znázorňuje situaci po užití jedné dávky dabigatran-etexilátu (přípravek PRADAXA®)).



Obrázek 1: Příklad závislosti koagulačních parametrů na clearance 200 mg dávky dabigatranu. Graf je převzat z publikace odkaz č. 6.

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

* Koagulační testy jsou méně přesné v den operace a měly by být interpretovány s opatrností.

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. Existují určité experimentální důkazy, které podporují použití přípravků, jako jsou koncentráty aktivovaného protrombinového komplexu (například FEIBA), rekombinantní faktor VIIa, nebo koncentráty koagulačních faktorů II, IX nebo X, při zvrácení antikoagulačního účinku dabigatranu.² Užitečnost za klinických podmínek nebyla ještě systematicky prokázána. Také je třeba zvážit podání koncentráty 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.

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

PRADAXA® Výstražná informační karta pro pacienta

Prosím předejte svému pacientovi Výstražnou 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. Boehringer Ingelheim. Data on file.
5. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). K dispozici na www.hyphen-biomed.com.
6. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292-303.