

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.



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

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



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 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).

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.

* 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.

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 nevysypávejte 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:
	• středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 - 50 ml/min; tj. 0,5 - 0,83 ml/s) ⁺
	• současně podávání inhibitorů glykoproteinu P
	Vedlejší:
	• nízká tělesná hmotnost (< 50 kg)

Farmakodynamické interakce	
	• ASA
	• NSAID
	• Klopidogrel
	• 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
	• 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	
≥ 80 ml/min $\geq 1,33$ ml/s	asi 13	2 dny před	Běžné riziko Vysoké riziko krvácení nebo rozsáhlý chirurgický výkon
$\geq 50 - < 80$ ml/min $\geq 0,83 - < 1,33$ ml/s	asi 15	2-3 dny před	1-2 dny před
$\geq 30 - < 50$ ml/min $\geq 0,5 - < 0,83$ 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 > 1,3 násobek horní hranice normálního rozmezí 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 Inhibitor test) - **dilutovaný trombinový čas** (diluční TT test), který využívá standardů 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.

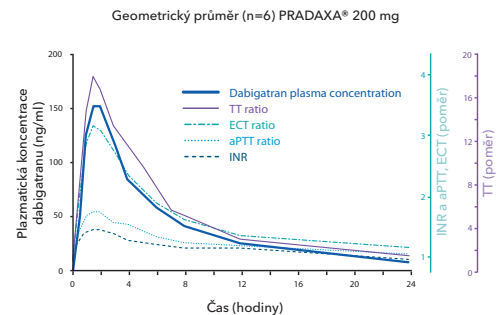
- Normální výsledek TT znamená, že není přítomen žádný klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu.

- Ecarinový test (ECT)** poskytuje přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu, ale nebyl měřen u pacientů po ortopedické operaci léčených standardní dávkou 220 mg dabigatranu etexilátu jednou denně v rámci primární prevence žilní tromboembolie.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. 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. Opatrností je třeba při interpretaci výsledků těchto vyšetření. 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.

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 primární prevence žilních tromboembolií u pacientů po totální náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu v dávkovacím režimu jednou 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:

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