

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Pradaxa[®] (dabigatran-etexilát) DOPORUČENÍ PRO PŘEDEPISUJÍCÍ LÉKAŘE

Informace se týkají pouze indikací:

- prevence cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní
- léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů

Tato brožura obsahuje doporučení pro užívání přípravku PRADAXA[®] (dabigatran-etexilát) za účelem minimalizace rizika krvácení.

OBSAH

INDIKACE	3
KONTRAINDIKACE	3
DVT/PE PACIENTI S AKTIVNÍM NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM	3
DÁVKOVÁNÍ	4
DOPORUČENÍ PRO HODNOCENÍ FUNKCE LEDVIN U VŠECH PACIENTŮ	6
ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ S VYŠŠÍM RIZIKEM KRVÁCENÍ	7
ZMĚNA LÉČBY	9
KARDIOVERZE	11
CHIRURGICKÉ A JINÉ VÝKONY	11
KOAGULAČNÍ TESTY A JEJICH INTERPRETACE	12
DOPORUČENÍ V PŘÍPADĚ PŘEDÁVKOVÁNÍ	14
PRADAXA INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA A DALŠÍ INFORMACE	14

INDIKACE

- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní, s jedním nebo více rizikovými faktory jako je cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk ≥ 75 let; srdeční selhání (NYHA třída $\geq$ II); diabetes mellitus; hypertenze.
- Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů.



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 antikoagulancii např. nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorální antikoagulancia (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.



DVT/PE PACIENTI S AKTIVNÍM NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM

Účinnost a bezpečnost léčby DVT a PE a prevence rekurence DVT a PE nebyla u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním stanovena.

Toto doporučení pro předepisující lékaře nenahrazuje Souhrn údajů o přípravku (SPC)¹ přípravku PRADAXA®.

DÁVKOVÁNÍ

DOPORUČENÁ DENNÍ DÁVKA

PRADAXA
150 mg
DVAKRÁT DENNĚ

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní:

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

Léčba DVT a PE a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů:

Doporučená denní dávka přípravku Pradaxa je 300mg, která se užívá ve formě jedné 150mg tablety dvakrát denně následující po léčbě parenterálním antikoagulačním přípravkem, která trvala nejméně 5 dní. Délku léčby je nutno stanovit individuálně po pečlivém posouzení přínosu léčby oproti riziku krvácení. Krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) musí být zdůvodněno přítomností přechodných rizikových faktorů (například nedávným chirurgickým výkonem, traumatem, imobilizací), delší trvání léčby musí být zdůvodněno trvale přítomnými rizikovými faktory nebo diagnózou idiopatické DVT či PE.



Léčba
parenterálním
antikoagulanciem



Přerušeno
≥ 5 dnech



Zahájení léčby
přípravkem
Pradaxa®

NIŽŠÍ DÁVKA PRO ZVLÁŠTNÍ POPULACE*

PRADAXA
110 mg
DVAKRÁT DENNĚ

Snížená denní dávka 220mg (užívaná ve formě jedné 110mg tablety dvakrát denně) se doporučuje:

- **Pacienti ve věku 80 let nebo vyšším** musí být léčeni denní dávkou 220mg užívanou ve formě jedné tablety po 110mg dvakrát denně.
- U pacientů, kteří **současně užívají přípravek PRADAXA® a verapamil**, je třeba snížit dávkování na dávku 220mg užívanou ve formě jedné tablety po 110mg dvakrát denně.

Sníženou denní dávku 220mg (užívanou ve formě jedné 110mg tablety dvakrát denně) je třeba zvážit:

- Pacienti ve věku 75 až 80 let mají být léčeni denní dávkou 300mg užívanou ve formě jedné tablety po 150mg dvakrát denně. Podle rozhodnutí lékaře lze individuálně zvážit dávku 220mg užívanou ve formě jedné tablety po 110mg dvakrát denně, pokud je riziko tromboembolie nízké a riziko krvácení vysoké.

- U jedinců s gastritidou, esofagitidou nebo s gastroesofageálním refluxem lze zvážit podávání dávky 220mg užívané ve formě jedné tablety po 110mg 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 300mg užívaná ve formě jedné tablety po 150mg dvakrát denně. U pacientů se zvýšeným rizikem krvácení je však třeba zvážit snížení dávky přípravku PRADAXA® na 220mg užívaných ve formě jedné tablety po 110mg dvakrát denně.
- Ostatní pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz níže)

Pacienti musí být poučeni, aby se v případě nesnášenlivosti dabigatranu, okamžitě poradili se svým ošetřujícím lékařem, aby mohli být převedeni na přijatelnou alternativní léčbu k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie spojené s fibrilací síní.

*Prevence cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní; léčba DVT a PE, prevence rekurence DVT a PE

Způsob podání

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

DOPORUČENÍ PRO HODNOCENÍ FUNKCE LEDVIN 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).
- 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:

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

$$72 \times \text{sérový kreatinin (mg/dl)}$$

Pro kreatinin v μmol/l:

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

$$\text{sérový kreatinin (μmol/l)}$$

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



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 (viz odstavec „Koagulační testy a jejich interpretace“). Pokud je zjištěna nadměrná expozice vůči dabigatranu u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, doporučuje se podávání dávky 220mg užívané ve formě jedné tablety po 110mg dvakrát denně. Pokud dojde ke klinicky významnému krvácení, je nutno léčbu přerušit.

Podobně jako jiná antikoagulancia, 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	Věk ≥75 let
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 • 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 • 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



ZMĚNA LÉČBY

Z léčby přípravkem PRADAXA® na parenterální antikoagulační léčbu

Doporučuje se počkat 12 hodin od podání poslední dávky před přechodem z přípravku PRADAXA® na parenterální antikoagulační léčbu.



Poslední dávka přípravku Pradaxa®



Počkat 12 hod.



Zahájit léčbu injekčním antikoagulanciem a přerušit léčbu přípravkem Pradaxa®

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu přípravkem PRADAXA®

Přerušit podávání parenterálního antikoagulačního přípravku a začít podávat přípravek PRADAXA® 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).



Předchozí léčba injekčním antikoagulanciem



Zahájení podávání přípravku Pradaxa® 0-2 hod. před očekávaným podáním injekčního antikoagulancia

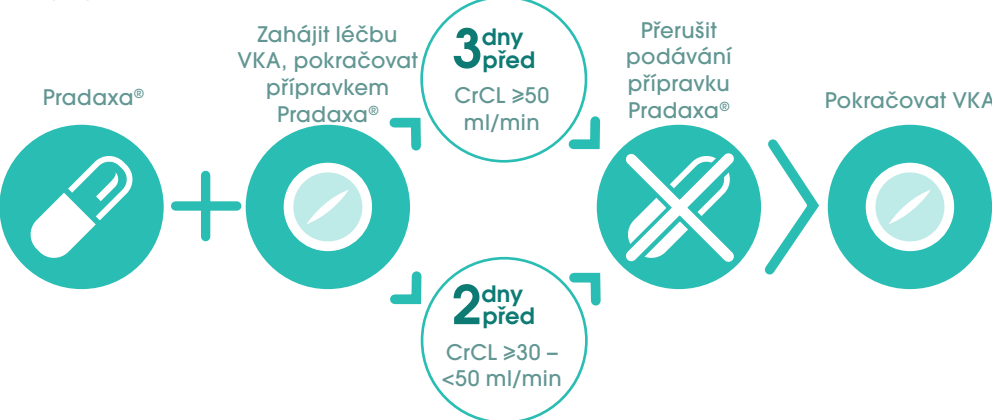


Nepodávat očekávanou dávku injekčního antikoagulancia

Z léčby přípravkem PRADAXA® na antagonistu vitaminu K (VKA)

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

- CrCL ≥ 50 ml/min: zahájit podávání VKA 3 dny před vysazením přípravku PRADAXA®
- CrCL ≥ 30 – < 50 ml/min: zahájit podávání VKA 2 dny před vysazením přípravku PRADAXA®



Protože přípravek Pradaxa může zvýšit INR, hodnota INR bude lépe odrážet účinek antagonistů vitaminu K (VKA) teprve poté, co bylo podávání přípravku Pradaxa zastaveno na dobu nejméně 2 dní. Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.

Z antagonisty vitaminu K (VKA) na léčbu přípravkem PRADAXA®

Podávání antagonistů vitaminu K je nutno ukončit. Přípravek PRADAXA® lze podat, jakmile hodnota INR (International Normalized Ratio) je < 2,0.



KARDIOVERZE

Léčbu pacientů s nevalvulární fibrilací síní léčených přípravkem PRADAXA® pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie není nutno přerušovat z důvodu kardioverze.

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 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 ≥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.

Spinální anestezie/epidurální anestezie/ lumbální punkce

Výkony, jako je spinální anestézie, 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 přípravku PRADAXA®. Tyto pacienty je nutno často sledovat, zda se u nich nerozvíjí neurologické známky a příznaky spinálního nebo epidurálního hematomu.

KOAGULAČNÍ TESTY A JEJICH INTERPRETACE

Během léčby přípravkem PRADAXA® není nutné rutinní klinické monitorování při krátkodobé ani při dlouhodobé terapii^{3,4}. Avšak v případech podezření na předávkování nebo u pacientů léčených přípravkem PRADAXA®, kteří vyhledají akutní lékařské ošetření, může být vhodné ověřit stav koagulace pacienta.

Existuje úzká souvislost mezi plazmatickou koncentrací dabigatranu a stupněm jeho antikoagulačního účinku^{1,2}. Trombinový čas (TT), 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.

aPTT

Test aPTT je široce dostupný a poskytuje přibližný údaj o intenzitě antikoagulace dosažené dabigatranem. Test aPTT má však omezenou senzitivitu a není vhodný pro přesnou kvantifikaci antikoagulačního účinku, zejména při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. Vysoké hodnoty aPTT je nutno interpretovat s opatrností.

INR

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

Měření koncentrace dabigatranu v plazmě

Pro kvantitativní měření koncentrace dabigatranu v plazmě bylo na základě dilutovaného trombinového času (dTT)⁵⁻⁷ vyvinuto několik dabigatranem kalibrovaných testů. Výsledek měření dilutovaného trombinového času (dTT)¹ s koncentrací dabigatranu v plazmě > 200 ng/ml před užitím další dávky léku může být 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. před užitím další 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)	>200
ECT (x-fnásobek 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^{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. 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 Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích. 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 koncentráту 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 A DALŠÍ INFORMACE

Informační karta pro pacienta je součástí balení přípravku PRADAXA®, které Váš pacient dostane. Pacient by měl být informován, aby nosil Informační kartu pro pacienta stále u sebe a ukázal ji, pokud navštíví lékaře. Pacient by měl být poučen i o nutnosti dodržovat léčbu, o možných příznacích krvácení a kdy je třeba vyhledat lékařskou péči.



HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

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

Reference:

1. PRADAXA® Souhrn údajů o přípravku. Boehringer Ingelheim.
2. van Ryn J *et al.* *Thromb Haemost* 2010; **103**:1116–1127.
3. Liesenfeld K-H *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2006; **62**:527–537.
4. Stangier J *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2007; **64**:292–303.
5. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France). www.clottingtesting.com
6. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont

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