

Pradaxa[®] (dabigatranetexilát)

PRÍRUČKA PRE PREDPISUJÚCEHO LEKÁRA

na primárnu prevenciu žilových trombembolických príhod

Aktualizované: september 2019

Odporúčania v tejto príručke pre predpisujúceho lekára sa týkajú indikácie:

- primárna prevencia žilových trombembolických príhod s užívaním jedenkrát denne

Príručka informuje o odporúčaníach na užívanie Pradaxy s cieľom minimalizovať riziko krvácania:

- Indikácie
- Kontraindikácie
- Perioperačný manažment
- Dávkovanie
- Osobitné skupiny pacientov s potenciálne zvýšeným rizikom krvácania
- Koagulačné testy a ich interpretácia
- Predávkovanie
- Manažment krvácajúcich komplikácií
- PRADAXA[®] Pohotovostná karta pacienta a rady pre pacienta

Táto príručka pre predpisujúceho lekára nenahrádza Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)¹ PRADAXA[®].

OBSAH:

INDIKÁCIA	3
KONTRAINDIKÁCIE	3
DÁVKOVANIE	4
ODPORÚČANIE NA STANOVENIE FUNKCIE OBLIČIEK U VŠETKÝCH PACIENTOV	6
PRECHOD Z LIEČBY	6
OSOBITNÉ SKUPINY PACIENTOV S POTENCIÁLNE ZVÝŠENÝM RIZIKOM KRVÁCANIA	7
PERIOPERAČNÝ MANAŽMENT	9
KOAGULAČNÉ TESTY A ICH INTERPRETÁCIA	10
PREDÁVKOVANIE	12
MANAŽMENT KRVÁČAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ	12
PRADAXA® POHOTOVOSTNÁ KARTA PACIENTA A RADY PRE PACIENTA	12

 **INDIKÁCIA**

Primárna prevencia žilových tromboembolických príhod u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívnu celkovú chirurgickú náhradu bedrového kĺbu alebo celkovú chirurgickú náhradu kolena (pVTEp).

 **KONTRAINDIKÁCIE**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Závažná porucha funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min; t. j. < 0,5 ml/s).
- Aktívne klinicky významné krvácanie.
- Lézie alebo stavy, ak sa považujú za významný rizikový faktor veľkého krvácania. Toto môže zahŕňať:
 - súčasný alebo nedávny gastrointestinálny vred,
 - prítomnosť zhubných nádorov s vysokým rizikom krvácania,
 - nedávne poranenie mozgu alebo miechy,
 - nedávny chirurgický výkon na mozgu, mieche alebo očiach,
 - nedávna intrakraniálna hemorágia,
 - známe alebo suspektné ezofageálne varixy,
 - arteriovenózne malformácie,
 - vaskulárne aneurizmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

- Súbežná liečba akýmkoľvek inými antikoagulanciami, napr.
 - nefrakcionovaným heparínom (UFH),
 - nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín atď.),
 - derivátmi heparínu (fondaparín atď.),
 - perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxaban, apixaban atď.)

s výnimkou špecifických situácií. Tieto sú zmeny antikoagulačnej liečby alebo prípady podávania takých dávok UFH, aké sú potrebné na udržanie priechodnosti centrálného venózneho katétra alebo artériového katétra alebo keď sú UFH podávané počas katétrej ablácie pri fibrilácii predsiení.

- Porucha funkcie pečene alebo ochorenie pečene s očakávaným vplyvom na prežitie.
- Súbežná liečba nasledovnými silnými inhibítormi P-gp: systémovo podávaným ketokonazolom, cyklosporínom, itraconazolom, dronedarónom a fixnou kombináciou glekapreviru/pibrentasviru.
- Pacienti s umelými náhradami srdcových chlopní vyžadujúci antikoagulačnú liečbu.

DÁVKOVANIE¹

ODPORUČENÁ DENNÁ DÁVKA UŽÍVANÁ AKO
2 KAPSULE PO 110 MG JEDENKRÁT DENNE

DABIGATRAN
220 mg

	Nasadenie liečby v deň chirurgického zákroku 1 - 4 hodiny po ukončení chirurgického zákroku	Udržiavacia dávka od prvého dňa po chirurgickom zákroku	Dĺžka podávania udržiavacej dávky
Pacienti po elektívnej chirurgickej náhrade kolenného kĺbu	jedna kapsula 110 mg Pradaxy	220 mg Pradaxy jedenkrát denne užívaných ako dve kapsuly 110 mg	10 dní
Pacienti po elektívnej chirurgickej náhrade bedrového kĺbu			28 - 35 dní

Upozornenie: Ak nie je zaistená hemostáza v pooperačnej fáze, liečba sa má odložiť. Ak sa s liečbou nezačne v deň operácie, má sa začať podaním 2 kapsúl jedenkrát denne.

ZNÍŽENIE DÁVKY

ZNÍŽENIE DÁVKY PRE ŠPECIFICKÚ POPULÁCIU UŽÍVANEJ
AKO 2 KAPSULE PO 75 MG JEDENKRÁT DENNE

DABIGATRAN
150 mg

	Nasadenie liečby v deň chirurgického zákroku 1 - 4 hodiny po ukončení chirurgického zákroku	Udržiavacia dávka od prvého dňa po chirurgickom zákroku	Dĺžka podávania udržiavacej dávky
Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) 30 – 50 ml/min)	jedna kapsula 75 mg Pradaxy	150 mg Pradaxy jedenkrát denne užívaných ako 2 kapsuly 75 mg	10 dní (náhrada kolenného kĺbu) alebo 28 – 35 dní (náhrada bedrového kĺbu)
Pacienti, ktorí súbežne užívajú verapamil, amiodarón, chinidín			
Pacienti vo veku 75 rokov alebo starší			

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí sa súbežne liečia verapamilom, sa má zvážiť zníženie dávky Pradaxy na 75 mg jedenkrát denne.

ODPORÚČANIE NA STANOVENIE FUNKCIE OBLIČIEK U VŠETKÝCH PACIENTOV

- Pred začiatkom liečby Pradaxou sa má stanoviť funkcia obličiek pomocou výpočtu klírensu kreatinínu (CrCl) pomocou Cockcroft-Gaultovej metódy*, aby sa vylúčili pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (t. j. CrCl < 30 ml/min; t. j. < 0,5 ml/s).
- Funkcia obličiek sa má vyhodnotiť aj pri podozrení na zníženie funkcie obličiek počas liečby (napr. hypovolémia, dehydratácia a v prípade súbežného užívania určitých liekov).



PRECHOD Z LIEČBY

Pradaxou na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami

Pred prechodom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 24 hodín od podania poslednej dávky Pradaxy.



Posledná dávka lieku PRADAXA®



Počkať 24 hodín



Zahájij liečbu parenterálnym antikoagulanciom

*Cockcroft-Gaultov vzorec:

Pre kreatinín v mg/dl:

$$\frac{(140\text{-vek (roky)}) \times \text{telesná hmotnosť (kg)} \times 0,85 \text{ u žien}}{72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}}$$

Pre kreatinín v μmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140\text{-vek (roky)}) \times \text{telesná hmotnosť (kg)} \times 0,85 \text{ u žien}}{\text{kreatinín v sére (μmol/l)}}$$

Parenterálnymi antikoagulanciami na Pradaxu

Liečba parenterálnymi antikoagulanciami sa má ukončiť a liečba Pradaxou sa má začať 0 – 2 hodiny pred časom, keď sa má podať nasledujúca dávka predchádzajúcej liečby, alebo v čase jej vysadenia v prípade kontinuálnej liečby (napr. intravenózne nefrakcionovaný heparín (UFH)).



Predchádzajúca liečba injekčným antikoagulanciom



Zahájenie podávania lieku Pradaxa 0-2 hodiny pred nasledovným podaním injekčného antikoagulancia



Nepodávať nasledujúcu dávku injekčného antikoagulancia

Spôsob podávania

PRADAXA® je určená na perorálne použitie.

- Kapsuly sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla. Pradaxa sa má prehltnúť v celku a zapiť pohárom vody, aby sa zabezpečil prechod kapsuly do žalúdka.
- Kapsuly nelámate, nežujte ani nevyprázdňujte pelety z kapsuly, keďže to môže zvýšiť riziko krvácania.



OSOBITNÉ SKUPINY PACIENTOV S POTENCIÁLNE ZVÝŠENÝM RIZIKOM KRVÁCANIA

Pacienti so zvýšeným rizikom krvácania (pozri tabuľku 1) majú byť dôsledne sledovaní kvôli znakom alebo príznakom krvácania alebo anémie, najmä pri kombinácii rizikových faktorov. Neobjasniteľný pokles hemoglobínu a/alebo hematokritu či krvného tlaku má viesť k zisteniu miesta krvácania. Koagulačný test (pozri časť Koagulačné testy a ich interpretácia) môže pomôcť identifikovať pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ktoré je vyvolané nadmernou expozíciou dabigatranu.

Ak sa objaví klinicky relevantné krvácanie, liečba sa má prerušiť.

V prípadoch život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania, keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku dabigatranu, je k dispozícii špecifické antidotum (PRAXBIND®, idarucizumab)®.

Tabuľka 1: Rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania*

Farmakodynamické a kinetické faktory	Vek \geq 75 rokov
Faktory zvyšujúce plazmatické hladiny dabigatranu	<p>Závažné:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stredne závažná porucha funkcie obličiek (30-50 ml/min; t. j. 0,5 – 0,83 ml/s CrCl)[†] • súbežná liečba silným inhibítorom P-gp[†] (pozri časť Kontraindikácie) • súbežná liečba miernymi až stredne silnými inhibítormi P-gp (napr. amiodarónom, verapamilom, chinidínom a tikagrelorom) <p>Menej závažné:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nízka telesná hmotnosť (<50 kg)
Farmakodynamické interakcie	<ul style="list-style-type: none"> • Kyselina acetylsalicylová a iné inhibítory agregácie krvných doštičiek ako klopidogrel • NSAID • SSRI alebo SNRI[†] • Iné lieky, ktoré môžu narušiť hemostázu
Ochorenia/výkony s osobitnými rizikami krvácania	<ul style="list-style-type: none"> • Vrodené alebo získané poruchy zrážanlivosti • Trombocytopénia alebo funkčné poruchy krvných doštičiek • Ezofagitída, gastritída alebo gastroezofageálny reflux • Nedávna biopsia alebo závažný úraz • Bakteriálna endokarditída

* Pre osobitné skupiny pacientov vyžadujúce zníženú dávku pozri časť Dávkovanie

[†] CrCl: klírens kreatinínu; P-gp: P-glykoproteín; SSRI = selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu, SNRI = selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu



PERIOPERAČNÝ MANAŽMENT

Chirurgické operácie a invazívne zákroky

Pacienti, ktorí užívajú Pradaxu a podstupujú chirurgickú operáciu alebo invazívny zákrok, majú zvýšené riziko krvácania. Preto chirurgické zákroky môžu vyžadovať dočasné prerušenie liečby Pradaxou.

U pacientov s insuficienciou obličiek môže klírens dabigatranu trvať dlhšie. Toto sa má pred akýmkoľvek zákrokom zohľadniť.

Akútne chirurgické zákroky alebo akútne vyšetrenia	<p>Podávanie Pradaxy sa má dočasne prerušiť. Keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku, k dispozícii je špecifické antidotum Pradaxy (Praxbind, idarucizumab).⁹</p> <p>Prerušenie liečby dabigatranom vystavuje pacientov trombotickému riziku, ktoré spôsobuje ich základné ochorenie. Liečba Pradaxou sa môže opätovne začať 24 hodín od podania Praxbindu (idarucizumab), ak je pacient klinicky stabilný a ak sa dosiahla adekvátna hemostáza.</p>
Subakútne chirurgické výkony/zákroky	<p>Podávanie Pradaxy sa má dočasne prerušiť. Ak je to možné, chirurgický výkon/zákrok sa má odložiť najmenej o 12 hodín od podania poslednej dávky. Ak sa chirurgický výkon odložiť nedá, môže sa zvýšiť riziko krvácania. Toto riziko krvácania sa má posúdiť v porovnaní s nutnosťou zákroku.</p>
Elektívne chirurgické výkony	<p>Ak je to možné, podávanie Pradaxy sa má prerušiť aspoň na 24 hodín pred invazívnymi alebo chirurgickými výkonmi. U pacientov s vyšším rizikom krvácania alebo pri závažných chirurgických výkonoch, pri ktorých môže byť potrebná úplná hemostáza, zvážte ukončenie podávania Pradaxy na 2 – 4 dni pred chirurgickým výkonom. Zásady na ukončenie liečby nájdete v tabuľke 2.</p>

Tabuľka 2: Zásady na ukončenie liečby pred invazívnym alebo chirurgickým zákrokom

Funkcia obličiek (CrCl ml/min)	Odhadovaný polčas (v hodinách)	Ukončenie podávania Pradaxy pred elektívnym chirurgickým výkonom	
		Vysoké riziko krvácania alebo veľký chirurgický výkon	Štandardné riziko
≥80	~13	2 dni vopred	24 hodín vopred
≥50 – <80	~15	2-3 dni vopred	1-2 dni vopred
≥30 – <50	~18	4 dni vopred	2-3 dni vopred (> 48 hodín)

Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia

Riziko spinálnych alebo epidurálnych hematómov sa môže zvýšiť v prípadoch traumatických alebo opakovaných punkcií a predĺženým používaním epidurálnych katétrov. Po odstránení katétra má pred podaním prvej dávky Pradaxy uplynúť interval minimálne 2 hodín. Títo pacienti si vyžadujú častejšie sledovanie neurologických znakov a symptómov spinálnych alebo epidurálnych hematómov.

KOAGULAČNÉ TESTY A ICH INTERPRETÁCIA

Pri liečbe Pradaxou nie je potrebné rutinné klinické sledovanie.^{3,4}

V prípadoch podozrenia na predávkovanie alebo u pacientov liečených Pradaxou prijatých na pohotovosť alebo pred operáciou môže byť vhodné posúdiť antikoagulačný stav.

- **Medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR)**
U pacientov užívajúcich Pradaxu je test INR nespoľahlivý a nemá sa vykonať.
- **Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (Activated Partial Thromboplastin Time, aPTT)**
Test aPTT poskytuje približné určenie stavu antikoagulácie, ale na presné určenie antikoagulačného účinku nie je vhodný.
- **Dilučný trombínový čas (Dilute Thrombin Time, dTT), trombínový čas (Thrombin Time,**

TT), ekarínový koagulačný čas (Ecarin Clotting Time, ECT)

Existuje úzka súvislosť medzi plazmatickou koncentráciou dabigatranu a mierou antikoagulačného účinku^{1,2}. Na kvantitatívne stanovenie plazmatických koncentrácií dabigatranu sa vyvinulo niekoľko testov kalibrovaných na dabigatran, ktoré sú založené na meraní dTT⁵⁻⁸. Hodnota dilučného TT > **67 ng/ml plazmatickej koncentrácie dabigatranu pred užitím nasledujúcej dávky lieku** sa môže spájať so zvýšeným rizikom krvácania¹. Referenčné hodnoty dTT nenaznačujú klinicky významný antikoagulačný účinok dabigatranu. TT a ECT môžu poskytnúť užitočné informácie, no testy nie sú štandardizované.

Tabuľka 3: Hraničné hodnoty testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie (t. j. pred ďalším užitím lieku), ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania. Upozornenie: v prvých 2-3 dňoch po chirurgickom zákroku môžu byť zistené falošne predĺžené hodnoty^{2,3}.

Test (v čase minimálnej koncentrácie)	
dTT (ng/ml)	>67
ECT (x- násobok hornej hranice normy)	Žiadne údaje*
aPTT (x- násobok hornej hranice normy)	>1,3
INR	Nemá sa robiť

*ECT sa nemeral u pacientov užívajúcich dávku 220 mg Pradaxy jedenkrát denne na prevenciu VTE po chirurgickej náhrade bedrového kĺbu alebo kolena.

Dôležitosť času odberu vzorky krvi: Antikoagulačné parametre sú závislé od času, keď bola odobratá vzorka krvi, a zároveň od času, keď bola podaná predchádzajúca dávka.

Vzorka krvi odobratá 2 hodiny po užití Pradaxy (maximálna hodnota koncentrácie) bude vykazovať iné (vyššie) výsledky vo všetkých koagulačných testoch v porovnaní so vzorkou krvi odobratou 20-28 hodín (minimálna hodnota koncentrácie) pri užití tejto dávky.

PREDÁVKOVANIE^{1,2}

V prípade podozrenia na predávkovanie môžu koagulačné testy pomôcť posúdiť stav koagulácie. Nadmerná antikoagulácia môže vyžadovať prerušenie liečby Pradaxou. Keďže dabigatran sa vylučuje prednostne renálnou cestou, musí sa udržiavať adekvátna diuréza. Keďže väzba na proteíny je nízka, dabigatran môže byť dialyzovaný; v klinických štúdiách nebol klinickými skúsenosťami dostatočne preukázaný prínos tohto prístupu. Predávkovanie Pradaxou môže viesť k hemorágii. V prípade hemoragických komplikácií sa liečba musí prerušiť a zistiť zdroj krvácania (pozri časť Manažment krvácajúcich komplikácií). Na zníženie absorpcie dabigatranu možno zvážiť všeobecné podporné opatrenia, ako je perorálne podanie aktívneho uhlia.

MANAŽMENT KRVÁCAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ^{1,2,9}

V prípadoch, keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku Pradaxy (život ohrozujúce alebo nekontrolované krvácanie alebo pri núdzovom chirurgickom výkone/urgentnom zákroku), je k dispozícii špecifické antidotum (PRAXBIND®, idarucizumab).

V závislosti od klinického stavu sa má aplikovať vhodná štandardná liečba, ako je chirurgická hemostáza a náhrada objemu krvi. V prípadoch, keď je prítomná trombocytopenia alebo keď sa používali dlhodobé pôsobiace protidoštičkové lieky, sa môže zvážiť použitie čerstvej plnej krvi, čerstvej zmrazenej plazmy a/alebo koncentrátov krvných doštičiek.

Takisto sa môžu zvážiť koncentráty koagulačného faktora (aktivované a neaktivované) alebo rekombinantný faktor VIIa. Klinické údaje sú však veľmi obmedzené.

PRADAXA® POHOTOVOSTNÁ KARTA PACIENTA A RADY PRE PACIENTA

V balení lieku PRADAXA® sa vaším pacientom poskytuje Pohotovostná karta pacienta. Pacient má byť poučený, aby Pohotovostnú kartu pacienta nosil stále pri sebe a aby ju ukázal pri návšteve lekára. Pacient má byť poučený o dôležitosti dodržiavania pokynov a o príznakoch krvácania a o tom, kedy má vyhľadať lekársku pomoc.

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Referencie:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Pradaxa.
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® test inhibítora trombínu (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France) <http://www.clottingtesting.com/>.
6. HemosIL® test (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain) www.instrumentationlaboratory.com.
7. Technoclot® DTI Dabigatran test (Technoclone GmbH, Vienna, Austria) <http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>.
8. INNOVANCE® DTI test (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>.
9. Pollack C et al. NEJM 2015; 373: 511–20



Pradaxa® je registrovaná značka spoločnosti Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. a je používaná v súlade s licenciou.

SC-SK-01035



Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, organizačná zložka,
Vajnorská 100/B, 831 04 Bratislava, Slovenská republika,
tel.: 02/58101211, fax:02/58101277