

PRÍRUČKA PRE PREDPISUJÚCEHO LEKÁRA pre lieky s obsahom dabigatran-etexilátu na primárnu prevenciu žilových trombembolických príhod (VTE)

Schválené ŠÚKL: 07/2023

Odporúčania v tejto príručke pre predpisujúceho lekára sa týkajú indikácie:

Odporúčania v tejto príručke pre predpisujúceho lekára sa týkajú indikácie:

- primárna prevencia žilových trombembolických príhod s užívaním jedenkrát denne

Príručka informuje o odporúčaní na užívanie liekov s obsahom dabigatran-etexilátu s cieľom minimalizovať riziko krvácania:

- Indikácia
- Kontraindikácie
- Perioperačný manažment
- Dávkovanie
- Osobitné skupiny pacientov s potenciálne zvýšeným rizikom krvácania
- Koagulačné testy a ich interpretácia
- Predávkovanie
- Manažment krvácajúcich komplikácií
- Karta pacienta a rady pre pacienta

Táto príručka pre predpisujúceho lekára nenahrádza Súhrn charakteristických vlastností liekov s obsahom dabigatran-etexilátu .

INDIKÁCIA

Primárna prevencia žilových trombembolických 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 (klírens kreatinínu [CrCl] < 30 ml/min, t. j. <0,5 ml/s)
- Aktívne klinicky signifikantné 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,
 - nedávnu intrakraniálnu hemorágiu,
 - 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, rivaroxabán, apixabán atď.),

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

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

DÁVKOVANIE

ODPORÚČANÁ DENNÁ DÁVKA 220 MG DABIGATRAN-ETEXILÁTU
UŽÍVANÁ AKO 2 KAPSULY 110 MG JEDENKRÁT DENNE

	Začiatok 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 kolena	jedna kapsula 110 mg dabigatran-etexilátu	220 mg dabigatran-etexilátu jedenkrát denne užívaných ako 2 kapsuly 110 mg	10 dní
Pacienti po elektívnej chirurgickej náhrade bedrového kĺbu			28 – 35 dní

Upozornenie: Ak nie je zabezpečená hemostáza v pooperačnej fáze, začiatok liečby sa má oddialiť. Ak sa liečba nezačne v deň chirurgického zákroku, potom sa má liečba začať 2 kapsulami jedenkrát denne

ZNÍŽENIE DÁVKY

ZNÍŽENIE DÁVKY U OSOBITNÝCH POPULÁCIÍ
150 MG DABIGATRAN-ETEXILÁTU UŽÍVANÝCH AKO 2 KAPSULY 75 MG JEDENKRÁT DENNE

	Začiatok 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 dabigatran-etexilátu	150 mg dabigatran-etexilátu 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 dabigatran-etexilátu na 75 mg jedenkrát denne.

ODPORÚČANIA NA STANOVENIE FUNKCIE OBLIČIEK PRE VŠETKY SKUPINY PACIENTOV

Pred začiatkom liečby dabigatran-etexilátom sa má stanoviť funkcia obličiek pomocou výpočtu klírensu kreatinínu (CrCl) pomocou Cockcroftovej-Gaultovej metódy*, aby sa vylúčili pacienti so závažnou poruchou 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).

*Cockcroftov-Gaultov vzorec

Pre kreatinín v mg/dl

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

Pre kreatinín v $\mu\text{mol/l}$

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

PRECHOD Z LIEČBY

Z liečby dabigatran-etexilátom na parenterálne antikoagulanciá

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



Posledná dávka
dabigatran-etexilátu



Počkajte 12 hodín



Začnite liečbu
injekčným antikoagulanciom
a prerušte liečbu
dabigatran-etexilátom

Z liečby parenterálnymi antikoagulanciami na dabigatran-etexilát

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



Predchádzajúca liečba
injekčným
antikoagulanciom



Liečbu
dabigatran-etexilátom
začnite 0 – 2 hodiny
pred nasledovným
podaním injekčného
antikoagulancia



Nepodávajte nasledujúcu
dávku injekčného
antikoagulancia

Spôsob podávania

Kapsuly s obsahom dabigatran-etexilátu sú určené na perorálne použitie.

- Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Majú sa prehltnúť v celku a zapíť pohárom vody, aby sa zabezpečil prechod kapsuly do žalúdka.
- Kapsuly nelámete, nežujte ani nevyprázdňujte pelety z kapsuly, keďže to môže zvýšiť riziko krvácania.
- Liek s obsahom dabigatran-etexilátu sa má uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

OSOBITNÉ SKUPINY PACIENTOV S POTENCIÁLNE ZVÝŠENÝM RIZIKOM KRVÁCANIA

U pacientov so zvýšeným rizikom krvácania (pozri tabuľku 1) sa majú dôsledne sledovať prejavy 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 závažné 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 idarucizumab.

Tabuľka 1*: Faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania	
Farmakodynamické a kinetické faktory	Vek \geq 75 rokov
Faktory zvyšujúce plazmatické hladiny dabigatranu	Závažné: <ul style="list-style-type: none">• stredne závažná porucha funkcie obličiek (30 – 50 ml/min CrCl; t. j. 0,5 – 0,83 ml/s)†• súbežná liečba silnými P-gp† inhibítormi (pozri časť Kontraindikácie)• súbežná liečba miernymi až stredne silnými P-gp inhibítormi (napr. amiodarómom, verapamilom, chinidínom a tikagrelorom) Menej závažné: <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/zákroky s osobitnými rizikami krvácania	<ul style="list-style-type: none">• Vrodené alebo získané poruchy zrážanlivosti• Trombocytopenia alebo funkčné poruchy krvných doštičiek• Ezofagitída, gastritída, gastroezofageálny reflux• Nedávna biopsia, závažný úraz• Bakteriálna endokarditída

* Pre osobitné skupiny pacientov vyžadujúce zníženie dávky pozri časť Dávkovanie.

† CrCl: klírens kreatinínu; P-gp: P-glykoproteín, NSAID: nesteroidové antiflogistiká, SSRI: selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu; SNRI: selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu.

PERIOPERAČNÝ MANAŽMENT

Chirurgické a invazívne zákroky

Pacienti, ktorí užívajú dabigatran a podstupujú chirurgický alebo invazívny zákrok, majú zvýšené riziko krvácania. Preto sa pri chirurgických zákrokoch môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby dabigatran-etexilátom.

U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou môže byť klírens dabigatranu dlhší. Toto sa má pred akýmikoľvek zákrokmi zohľadniť.

Akútne chirurgické zákroky alebo akútne vyšetrenia

Podávanie dabigatran-etexilátu sa má dočasne prerušiť. Keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku, k dispozícii je špecifické antidotum dabigatranu idarucizumab.

Prerušenie liečby dabigatranom vystavuje pacientov trombotickému riziku, ktoré spôsobuje ich základné ochorenie. Liečba dabigatran-etexilátom sa môže opätovne začať 24 hodín od podania idarucizumabu, ak je pacient klinicky stabilný a ak sa dosiahla adekvátne hemostáza.

Subakútne chirurgické zákroky

Podávanie dabigatran-etexilátu sa má dočasne prerušiť. Ak je to možné, chirurgický zákrok sa má odložiť najmenej o 12 hodín od podania poslednej dávky. Ak sa chirurgický zákrok odložiť nedá, môže sa zvýšiť riziko krvácania. Toto riziko krvácania sa má posúdiť v porovnaní s nutnosťou zákroku.

Elektívne chirurgické zákroky

Ak je to možné, podávanie dabigatran-etexilátu sa má prerušiť aspoň na 24 hodín pred invazívnymi alebo chirurgickými zákrokmi. U pacientov s vyšším rizikom krvácania alebo pri závažných chirurgických zákrokoch, pri ktorých môže byť potrebná úplná hemostáza, zvážte ukončenie podávania dabigatran-etexilátu na 2 – 4 dni pred chirurgickým zákrokom. Zásady na ukončenie liečby nájdete v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Zásady na ukončenie liečby pred invazívnym alebo chirurgickým zákrokom			
Funkcia obličiek (CrCl ml/min)	Odhadovaný polčas (v hodinách)	Ukončenie podávania dabigatran-etexilátu pred elektívnym chirurgickým zákrokom	
		Vysoké riziko krvácania alebo veľký chirurgický zákrok	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

Výkon, ako je spinálna anestézia, si môže vyžadovať úplnú funkciu hemostázy. 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 dabigatran-etexilátu uplynúť interval minimálne 2 hodín. Títo pacienti vyžadujú častejšie sledovanie neurologických znakov a symptómov spinálnych alebo epidurálnych hematómov.

KOAGULAČNÉ TESTY A ICH INTERPRETÁCIA

Pri liečbe dabigatran-etexilátom nie je potrebný rutinný monitoring antikoagulácie. V prípadoch podozrenia z predávkovania alebo u pacientov liečených dabigatran-etexilátom prijatých na pohotovosť alebo pred chirurgickým zákrokom, môže byť vhodné posúdiť antikoagulačný stav.

• Medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR)

U pacientov užívajúcich dabigatran-etexilát 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. Na kvantitatívne stanovenie plazmatických koncentrácií dabigatranu sa vyvinulo niekoľko testov kalibrovaných na dabigatran, ktoré sú založené na meraní dTT. Hodnota dilučného TT (dTT) > 67 ng/ml plazmatickej

koncentrácie dabigatranu pred užitím nasledujúcej dávky lieku sa môže spájať so zvýšeným rizikom krvácania. 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 môže byť variabilita testov väčšia, preto sa výsledky majú interpretovať opatrne.	
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 dabigatran-etexilátu 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 dabigatran-etexilátu (~ maximálna hodnota koncentrácie) bude vykazovať iné (vyššie) výsledky vo všetkých koagulačných testoch v porovnaní so vzorkou krvi odobratou 20 – 28 hodín (minimálna hodnota koncentrácie) po užití rovnakej dávky.

PREDÁVKOVANIE

V prípade podozrenia na predávkovanie môžu koagulačné testy pomôcť posúdiť stav koagulácie. Nadmerná antikoagulácia môže vyžadovať prerušenie liečby dabigatran-etexilátom. 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 dabigatranom môže viesť k hemorágii. V prípade hemoragických komplikácií sa liečba musí prerušiť a zistiť zdroj krvácania (pozri časť Manažment krvácajúcich komplikácií). Na zníženie absorpcie dabigatran-etexilátu možno zvážiť všeobecné podporné opatrenia, ako je perorálne podanie aktívneho uhlíka.

MANAŽMENT KRVÁCAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ

V prípadoch, keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku dabigatranu (život ohrozujúce alebo nekontrolované krvácanie alebo pri núdzovom chirurgickom/urgentnom zákroku), je k dispozícii špecifické antidotum 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 protidoštičkové lieky s dlhodobým účinkom, sa môže zvážiť použitie čerstvej plnej krvi, čerstvej zmrazenej plazmy a/alebo koncentrátov krvných doštičiek. Môžu sa zvážiť koncentráty koagulačného faktora (aktivované alebo neaktivované) alebo rekombinantný faktor VIIa. Klinické údaje sú však veľmi obmedzené.

Karta pacienta a rady pre pacienta

V balení lieku s obsahom dabigatran-etexilátu sa vašim pacientom poskytuje Karta pacienta. Pacient má byť poučený, aby Kartou 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 reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie,
Kvetná 11, 825 08 Bratislava, tel.: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk

v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších

informácií o bezpečnosti tohto lieku. Podozrenia na nežiaduce reakcie môžete hlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku. Kontaktné údaje nájdete v tabuľke nižšie.

Názov lieku	Spoločnosť	Kontakt
Dabahib	G.L. Pharma Slovakia, s. r. o., Stromová 13, 831 01 Bratislava	email: office@glpharma.sk, tel.: +421 2 3810 47 48
Pradaxa	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, o.z., Landererova 12, 811 09 Bratislava	email: info.brt@boehringer-ingelheim.com tel.: + 421 2 5810 12 11
TELEXER	Gedeon Richter Slovakia, s. r. o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava	email: richtergedeon@richterg.sk tel.: +421 2 5020 58 01
Dabigatran Accord	Accord Healthcare Ltd, Sage House, 319 Pinner Road North Harrow, Middlesex HA1 4HF, Spojené kráľovstvo	email: sk@pharmazet.com tel.: +421 220 792 441

Tabuľka obsahuje zoznam liekov registrovaných v SR v čase schválenia príručky. Pri predpisovaní lieku sa, prosím, riadte aktuálnym kategorizačným zoznamom a dostupnosťou liekov.