

# PRADAXA®

(dabigatranetexilát)

Odporúčania sa týkajú iba indikácií

- prevencia cievnej mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení
- liečba hlbokjej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE).

## PRÍRUČKA PRE PREDPISUJÚCEHO LEKÁRA

Aktualizované: január 2016



Boehringer  
Ingelheim

Príručka sa zaoberá odporúčaniami  
pre užívanie Pradaxy (dabigatranetexilát)  
s cieľom minimalizovať riziko krvácania

a obsahuje:

Indikácie

Kontraindikácie

Dávkovanie

Osobitné skupiny pacientov

Koagulačné testy a ich interpretácia

Manažment situácií predávkovania



Boehringer  
Ingelheim

Táto príručka pre predpisujúceho lekára nenahrádza  
Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)<sup>1</sup> PRADAXA®.

## Indikácie

- Prevencia mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi ako sú prekonaná mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA); vek  $\geq 75$  rokov; srdcové zlyhanie (NYHA trieda  $\geq 2$ ); diabetes mellitus; hypertenzia.
- Liečba hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE).

## Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Pacienti s ťažkým poškodením 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 špecifickej situácie zmeny antikoagulačnej liečby alebo v prípade podávania takých dávok UFH, aké sú potrebné na udržanie priechodnosti centrálného venózneho katétra alebo artériového katétra.
- Poškodenie funkcie pečene alebo ochorenie pečene s očakávaným vplyvom na prežitie.
- Súbežná liečba so systémove podávaným ketokonazolom, cyklosporínom, itraconazolom a dronedarónom.
- Pacienti s umelými náhradami srdcových chlopní vyžadujúci antikoagulačnú liečbu.

### Pacienti s aktívnym nádorom (DVT/PE)

U pacientov s DVT/PE a aktívnym nádorom účinnosť a bezpečnosť liečby a prevencia rekurentnej DVT a PE nebola stanovená.

## Dávkovanie

### Prevencia mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni

Odporúčaná denná dávka Pradaxy je 300 mg podaná perorálne ako jedna 150 mg kapsula dvakrát denne. Liečba má pokračovať dlhodobo.

### Liečba hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE)

Odporúčaná denná dávka Pradaxy je 300 mg podaná ako jedna 150 mg kapsula dvakrát denne po liečbe parenterálnym antikoagulanciom počas minimálne 5 dní. Dĺžka liečby sa má po dôkladnom zhodnotení prínosu liečby voči riziku krvácania posúdiť individuálne. Krátkodobá liečba (minimálne 3 mesiace) má vychádzať z prechodných rizikových faktorov (napr. nedávny chirurgický výkon, úraz, imobilizácia) a dlhšie trvania liečby majú vychádzať z trvalých rizikových faktorov alebo idiopatickej DVT alebo PE.

### Redukovaná denná dávka 220 mg (podávaná ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne) sa odporúča:

- U **pacientov vo veku 80 rokov alebo starších, ktorí** sa majú liečiť dennou dávkou 220 mg podanou ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne.
- U pacientov, ktorí dostávajú **súčasne Pradaxu a verapamil** má byť dávka znížená na 220 mg podaná ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne.

### Redukovaná denná dávka 220 mg (podávaná ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne) sa má zväziť:

- U pacientov medzi 75 - 80 rokom, ktorí sa majú liečiť dennou dávkou 300 mg podanou ako jedna 150 mg kapsula dvakrát denne. Dávka 220 mg podaná ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne sa môže posúdiť individuálne podľa zväzenia lekára, ak je nízke riziko trombembólie a vysoké riziko krvácania.
- U pacientov, ktorí dostávajú súčasne dabigatranetexilát a verapamil má byť dávka znížená na 220 mg podaná ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne.
- U pacientov s gastritídou, ezofagitídou alebo gastroezofageálnym refluxom možno zväziť dávku 220 mg podanú ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne.
- U pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (CrCl 30 - 50 ml/min; t.j. 0,5 - 0,83 ml/s) odporúčaná dávka Pradaxy je tiež 300 mg podaná ako jedna 150 mg kapsula dvakrát denne. Avšak u pacientov s vysokým rizikom krvácania sa má zväziť zníženie dávky Pradaxy na 220 mg podaných ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne.
- U iných pacientov so zvýšeným rizikom krvácania (pozri nižšie).

## Spôsob podania

- Pradaxa sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Pradaxa sa má prehĺtnúť v celku a zapíť pohárom vody, aby sa zabezpečil prechod kapsuly do žalúdka.
- Kapsula sa nesmie lámať alebo žuť, ani sa nesmú vyprázdňovať pelety z kapsuly, keďže to môže zvýšiť riziko krvácania.

## Odporúčania pre stanovenie funkcie obličiek pre všetky skupiny pacientov

- Pred začiatkom liečby Pradaxou sa má stanoviť funkcia obličiek pomocou výpočtu klírensu kreatinínu (CrCl) pomocou Cockcroft-Gaultovej metódy\*, aby sa vylúčili pacienti s ťažkým poškodením funkcie obličiek (t.j. CrCl < 30 ml/min; t.j. < 0,5 ml/s).
- Funkcia obličiek sa má zhodnotiť pri určitých klinických stavoch, pri ktorých sa očakáva, že sa funkcia obličiek môže znížiť alebo zhoršiť (ako je hypovolémia, dehydratácia a pri súbežnej liečbe s určitými liekmi).
- U starších pacientov (> 75 rokov) a pacientov s poškodením funkcie obličiek sa funkcia obličiek má zhodnotiť minimálne raz ročne.

### \*Cockcroft-Gaultov vzorec:

Pre kreatinín v  $\mu\text{mol/l}$ :

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

Táto metóda sa odporúča pri hodnotení klírensu kreatinínu pacienta pred liečbou a počas liečby Pradaxou.

## Osobitné skupiny pacientov s potenciálne zvýšeným rizikom krvácania

Pacienti so zvýšeným rizikom krvácania (pozri tabuľku č. 1) sa majú dôsledne klinicky sledovať (hľadanie príznakov krvácania alebo anémie). K rozhodnutiu upraviť dávkovanie má dôjsť podľa zváženia lekára posúdením možného prínosu a rizika pre konkrétneho pacienta (pozri vyššie). Koagulačný test (pozri časť o koagulačných testoch a ich interpretáciách) môže pomôcť identifikovať pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ktoré je vyvolané nadmernou expozíciou dabigatranu. Ak sa u pacientov s vysokým rizikom krvácania zistí nadmerná expozícia dabigatranu, odporúča sa podať dávku 220 mg ako jednu 110 mg kapsulu dvakrát denne. Ak sa objaví klinicky závažné krvácanie, liečba sa má prerušiť.

Rovnako ako všetky antikoagulanty, aj Pradaxa sa má užívať s opatrnosťou pri stavoch zvýšeného rizika krvácania. Počas liečby Pradaxou sa môže vyskytnúť krvácanie na akomkoľvek mieste. Neobjasnený pokles hemoglobínu a/alebo hematokritu či krvného tlaku by mal viesť k hľadaniu miesta krvácania. Odporúča sa dôsledné klinické sledovanie počas liečebného obdobia, najmä pri kombinácii rizikových faktorov.

V prípadoch život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania, keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku dabigatranu, je k dispozícii špecifické antidotum (Praxbind, idarucizumab) (pozri časť „Odporúčania pre prípady predávkovania<sup>1,2\*</sup>“).

Tabuľka 1\* sumarizuje faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania.

<b>Farmakodynamické a kinetické faktory</b>	Vek $\geq$ 75 rokov
<b>Faktory zvyšujúce plazmatické hladiny dabigatranu</b>	<b>Závažné:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• stredne ťažké poškodenie funkcie obličiek (30-50 ml/min; t.j. 0,5-0,83 ml/s CrCl)<sup>†</sup></li><li>• súbežná liečba inhibítorom P-gp<sup>†</sup></li></ul> <b>Menej závažné:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• nízka telesná hmotnosť (&lt; 50 kg)</li></ul>
<b>Farmakodynamické interakcie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kyselina acetylsalicylová (ASA)</li><li>• NSAID</li><li>• Klopidoogrel</li><li>• SSRI alebo SNRI<sup>†</sup></li><li>• Iné liečivá, ktoré môžu narušiť hemostázu</li></ul>
<b>Ochorenia/zákroky s osobitnými rizikami krvácania</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vrodené alebo získané poruchy zrážanlivosti</li><li>• Trombocytopenia alebo funkčné poruchy krvných doštičiek</li><li>• Ezofagitída, gastritída alebo gastroezofageálny reflux</li><li>• Nedávna biopsia alebo závažný úraz</li><li>• Bakteriálna endokarditída</li></ul>

\* Pre osobitné skupiny pacientov vyžadujúce zníženú dávku pozri časť "Dávkovanie"

<sup>†</sup> CrCl: klírens kreatinínu; P-gp: P-glykoproteín; ICH: intrakraniálne krvácanie, SSRI = selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu, SNRI = selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu.

## Prechod z liečby

### Pradaxou na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami

Pred prechodom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 12 hodín od podania poslednej dávky Pradaxy.

### Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu Pradaxou

Ukončíte liečbu parenterálnym antikoagulanciom a začnite liečbu Pradaxou 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)).

### Liečba Pradaxou na antagonistu vitamínu K (VKA)

#### Začiatok podávania VKA sa nastaví na základe CrCl nasledovne:

- CrCl  $\geq$  50 ml/min začiatok podávania VKA 3 dni pred prerušením liečby dabigatranetexilátom
- CrCl  $\geq$  30 - 50 < ml/min začiatok podávania VKA 2 dni pred prerušením liečby dabigatranetexilátom

Keďže Pradaxa môže zvýšiť INR, INR bude lepšie odrážať účinok VKA až po minimálne 2 dňoch od ukončenia užívania Pradaxy. Dovtedy sa majú hodnoty INR interpretovať s opatrnosťou.

### VKA na Pradaxu

Antagonisty vitamínu K sa majú vysadiť. Pradaxu možno podať hneď ako je International Normalized Ratio (INR) < 2,0.

## Kardioverzia

Počas kardioverzie môže pacient s nevalvulárnou fibriláciou predsieni liečený na prevenciu mozgovej príhody a systémovej embolizácie zostať na dabigatranetexiláte.

## Chirurgický alebo invazívny výkon

Pacienti, ktorí užívajú Pradaxu a podstupujú chirurgický alebo invazívny výkon, majú zvýšené riziko krvácania. Preto chirurgické výkony môžu vyžadovať dočasné prerušenie liečby Pradaxou.

U pacientov s insuficienciou obličiek môže byť klírens dabigatranu redukovaný a eliminácia bude trvať dlhšie. Toto sa má pred akýmkoľvek zákrokom zohľadniť.

## Akútne chirurgické zákroky alebo akútne vyšetrenia

Podávanie dabigatranetexilátu sa má dočasne prerušiť. Keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku, je k dispozícii antidotum Pradaxy (Praxbind, idarucizumab).

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.

### Subakútny chirurgický výkon/zárok

Podávanie dabigatranetexilátu sa má dočasne prerušiť. Ak je to možné, chirurgický výkon / zárok 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 (informácie o kardioverzii sa uvádzajú časti 4.2).

### Elektívne chirurgické výkony

Ak je to možné, podávanie Pradaxy sa má prerušiť na aspoň 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. Klírens dabigatranu môže u pacientov s nedostatočnou činnosťou obličiek trvať dlhšie. Toto sa má zvážiť pred akýmkoľvek zákrokom.

Tabuľka 2 sumarizuje zásady ukončenia liečby pred invazívnym alebo chirurgickým zákrokom.

Funkcia obličiek (CrCl)	Odhadovaný počas (hodiny)	Ukončenie podávania dabigatranu pred elektívnym chirurgickým výkonom	
		Vysoké riziko krvácania alebo závažný chirurgický výkon	Štandardné riziko
$\geq$ 80 ml/min ( $\geq$ 1,33 ml/s)	~ 13	2 dni vopred	24 hodín vopred
$\geq$ 50 - < 80 ml/min ( $\geq$ 0,83 - < 1,33 ml/s)	~ 15	2 - 3 dni vopred	1 - 2 dni vopred
$\geq$ 30 - < 50 ml/min ( $\geq$ 0,5 - < 0,83 ml/s)	~ 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 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<sup>2</sup>

Pri liečbe Pradaxou nie je potrebný rutinný klinický monitoring ani pri krátkodobej, ani pri dlhodobej liečbe<sup>3,4</sup>. Avšak v prípadoch podozrenia z predávkovania alebo u pacientov liečených Pradaxou prijatých na pohotovosť môže byť vhodné posúdiť antikoagulačný stav.

Existuje úzka súvislosť medzi plazmatickou koncentráciou dabigatranu a mierou antikoagulačného účinku<sup>1,2</sup>. Test trombínového času (TT), ekarínový koagulačný čas (ECT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) môžu poskytnúť užitočné informácie, ale tieto testy nie sú štandardizované a výsledky sa majú interpretovať s opatrnosťou.

#### aPTT

Test aPTT je bežne dostupný a poskytuje približné určenie úrovne antikoagulácie dosiahnutej s dabigatranom. Test aPTT má však obmedzenú citlivosť a nie je vhodný pre presné určenie antikoagulačného účinku, predovšetkým pri vysokých plazmatických koncentráciách dabigatranu. Vysoké hodnoty testu aPTT sa majú interpretovať opatrne.

#### INR

Boli hlásené „falošne“ pozitívne INR hodnoty, tento test je nespoľahlivý u pacientov užívajúcich Pradaxu a preto sa INR test nemá používať.

#### Stanovenie plazmatických koncentrácií dabigatranu

Na kvantitatívne stanovenie plazmatických koncentrácií dabigatranu sa vyvinulo niekoľko testov kalibrovaných na dabigatran, ktoré sú založené na meraní dilučného trombínového času (dTT)<sup>5-7</sup>. Hodnota dilučného TT > 200 ng/ml plazmatickej koncentrácie dabigatranu pred užitím nasledujúcej dávky lieku sa môže spájať so zvýšeným rizikom krvácania<sup>1</sup>. Referenčné hodnoty dTT nenaznačujú klinicky významný antikoagulačný účinok dabigatranu.

Tabuľka 3 znázorňuje hranice testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie (po predchádzajúcej dávke), ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania.

**Upozornenie:** v prvých 2 – 3 dňoch po chirurgickom zákroku môžu byť zistené „falošne“ predĺžené hodnoty<sup>2,3</sup>.

#### Test (v čase minimálnej koncentrácie)

dTT (ng/ml)	> 200
ECT (ratio)	> 3
aPTT (ratio)	> 2
INR	Nemá sa robiť

- **Dôležitosť času** odberu vzorky krvi: Antikoagulačné parametre sú závislé od času, kedy bola odobratá vzorka krvi a času, kedy bola podaná predchádzajúca dávka. Vzorka krvi odobratá 2 hodiny po užití lieku (maximálna hodnota koncentrácie) bude vykazovať iné (vyššie) výsledky vo všetkých koagulačných testoch v porovnaní so vzorkou krvi odobratej 10 – 16 hodín (minimálna hodnota koncentrácie) pri užití rovnakej dávky.

### Odporúčania pre prípady predávkovania<sup>1,2</sup>

Vyššie dávky Pradaxy ako sú odporúčané vystavujú pacienta zvýšenému riziku krvácania. V prípade podozrenia na predávkovanie môžu pomôcť určiť riziko krvácania koagulačné testy. Nadmerná antikoagulácia si môže vyžadovať prerušenie liečby Pradaxou. V prípade hemoragických komplikácií sa liečba musí prerušiť a zistiť zdroj krvácania. Keďže dabigatran sa vylučuje prednostne renálnou cestou, musí sa udržiavať adekvátna diuréza. V závislosti od klinického stavu sa podľa uváženia predpisujúceho lekára má aplikovať vhodná podporná liečba, ako je chirurgická hemostáza a náhrada objemu krvi<sup>1</sup>. V prípadoch, kedy je prítomná trombocytopenia alebo keď sa používali dlhodobo pôsobiace protidoštičkové lieky sa môže zväziť použitie čerstvej plnej krvi alebo čerstvej zmrazenej plazmy a/alebo koncentrátov krvných doštičiek. Každá symptomatická liečba sa musí podávať podľa posúdenia lekára.

V prípadoch, kedy je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku Pradaxy (život ohrozujúce alebo nekontrolované krvácanie alebo u núdzového chirurgického výkonu/urgentného zákroku) je k dispozícii špecifické antidotum (Praxbind, idarucizumab).

Takisto sa môžu zväziť koncentráty koagulačného faktora (aktivované a neaktivované) alebo rekombinantný faktor VIIa. Existujú experimentálne dôkazy, ktoré podporujú význam týchto látok pri zvrátení antikoagulačného účinku dabigatranu, avšak údaje o ich využiteľnosti v klinických podmienkach a zároveň o možných rizikách opätovného trombembolizmu sú veľmi obmedzené. Po podaní navrhovaných koncentrátov koagulačných faktorov sa koagulačné testy môžu stať nespoľahlivými. Preto treba s opatrnosťou hodnotiť výsledky týchto testov.

Keďže väzba na proteíny je nízka, dabigatran sa dá dialyzovať; existujú obmedzené klinické skúsenosti, ktoré by preukázali využiteľnosť tohto prístupu v klinických štúdiách.

Ak je to možné, vzhľadom na dostupnosť, sa má v prípade veľkých krvácaní zväziť konzultácia odborníka na koaguláciu.

## PRADAXA Pohotovostná karta a rady pre pacienta

V balení lieku Pradaxa sa vašim pacientom poskytuje Pohotovostná karta pre pacienta. Pacient má byť poučený, aby Pohotovostnú kartu pre pacienta nosil zakaždým 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 zdravotnú pomoc.

### 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 trombinu (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France).  
<http://www.clottingtesting.com/>
6. HemosIL® test (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain)  
[www.instrumentationlaboratory.com](http://www.instrumentationlaboratory.com)
7. Technoclot® DTI Dabigatran test (Technoclone GmbH, Vienna, Austria)  
<http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>



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

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, organizačná zložka,  
Prievozská 2/A, 821 09 Bratislava, Slovenská republika,  
tel.: 02/ 58101211, fax: 02/58101277  
e-mail: [info.brt@boehringer-ingelheim.com](mailto:info.brt@boehringer-ingelheim.com)

Boehringer Ingelheim  
SPAF a DVT/PE Príručka pre predpisujúceho lekára  
Verzia 17