

PRADAXA[®] (dabigatranetexilát)
**PRÍRUČKA PRE PREDPISUJÚCEHO LEKÁRA NA PRIMÁRNU PREVENCIU
VENÓZNYCH TROMBEMBOLICKÝCH PRÍHOD**

Aktualizované: január 2016

Odporúčania v tejto príručke pre predpisujúceho lekára sa týkajú iba užívania Pradaxy v prípade indikácie primárnej prevencie venózných trombembolických príhod s užívaním jedenkrát denne.

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 interpretácie
- Manažment situácií predávkovania

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

[Boehringer Ingelheim logo + Pradaxa[®] logo]

Indikácia

Primárna prevencia venózných tromboembolických príhod u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívnu chirurgickú úplnú náhradu bedrového kĺbu alebo kolenného kĺbu.

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 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, 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 systémovo podávaným ketokonazolom, cyklosporínom, itrakonazolom a dronedarónom
- Pacienti s umelými náhradami srdcových chlopní vyžadujúci antikoagulačnú liečbu

Dávkovanie

- Začať perorálnym podaním jednej kapsuly (110 mg) do 1-4 hodín od ukončenia operácie
- Následne podávať 220 mg (jedenkrát denne 2 kapsuly 110 mg) celkovo 10 dní (kolenný kĺb) alebo 28-35 dní (bedrový kĺb)

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.

Osobitné skupiny pacientov so zníženou dennou dávkou (pozri nižšie):

- Pacienti vo veku 75 rokov a starší
- Stredne ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-50 ml/min; t.j. 0,5-0,83 ml/s)
- Súčasné užívanie verapamilu alebo amiodarónu alebo chinidínu

Odporúčané dávkovanie pre osobitné skupiny pacientov:

- Začať perorálnym podaním jednej kapsuly (75 mg) do 1-4 hodín od ukončenia operácie
- Následne podávať 150 mg (jedenkrát denne 2 kapsuly 75 mg) celkovo 10 dní (kolenný kĺb) alebo 28-35 dní (bedrový kĺb)
- U pacientov so stredne ťažkým postihnutím obličiek a súčasne liečených Pradoxou a verapamilom sa má zvážiť zníženie dennej dávky na 75 mg.

Spôsob podania:

- Pradaxa sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Pradaxa sa má prehltnúť v celku a zapiť 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.

Odporúčanie na stanovenie funkcie obličiek u všetkých pacientov

- Pred začiatkom liečby Pradoxou 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).

***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 Pradoxou.

Osobitné skupiny pacientov s potenciálne zvýšeným rizikom krvácania

Pacienti so zvýšeným rizikom krvácania (pozri Tabuľka 1) majú byť dôsledne klinicky sledovaní (hľadanie príznakov krvácania alebo anémie). Koagulačný test (pozri časť o koagulačných testoch a ich interpretácii) môže pomôcť identifikovať pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ktoré je vyvolané nadmernou expozíciou dabigatranu.

Rovnako ako všetky antikoagulanty, aj Pradaxa sa má užívať s opatrnosťou pri stavoch zvýšeného rizika krvácania. Počas liečby Pradoxou sa môže vyskytnúť krvácanie na akomkoľvek mieste. Neobjasniteľný pokles hemoglobínu a/alebo hematokritu či krvného tlaku má viesť k hľadaniu miesta krvácania. 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) (pozri časť „Odporúčania pre prípady predávkovania^{1,2,4}“).

Tabuľka 1* sumarizuje 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 ťažké poškodenie funkcie obličiek (30-50 ml/min; t.j. 0,5-0,83 ml/s CrCl)[†]• súčasná liečba inhibítorom P-gp[†] Menej závažné: <ul style="list-style-type: none">• nízka telesná hmotnosť (<50 kg)
Farmakodynamické interakcie	<ul style="list-style-type: none">• Kyselina acetylsalicylová (ASA)• NSAID• klopidogrel• SSRI alebo SNRI[†]• Iné liečivá, 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 zníženie dávky pozri časť “Dávkovanie”

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

Prechod z liečby

Pradaxou na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami

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

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu Pradaxou

Ukončíte liečbu parenterálnym antikoagulanciom a začnete liečbu dabigatranetexilátom 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)).

Chirurgické operácie a invazívne zákroky

Pacienti, ktorí užívajú Pradaxou 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 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.

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 prerušenia liečby pred invazívnym alebo chirurgickým zákrokom.

Funkcia obličiek (CrCl)	Odhadovaný polčas (hodiny)	Ukončenie podávania dabigatranu pred elektívnym chirurgickým výkonom	
		Vysoké riziko krvácania alebo závažný chirurgický výkon	Štandardné riziko
≥ 80 ml/min ≥ 1,33 ml/s	~13	2 dni vopred	24 hodín vopred
≥ 50 - < 80 ml/min ≥ 0,83 - < 1,33 ml/s	~15	2-3 dni vopred	1-2 dni vopred
≥ 30 - < 50 ml/min ≥ 0,5 - < 0,83 ml/s	~18	4 dni vopred	2-3 dni vopred (> 48 hodín)

Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia

Výkony, ako je spinálna anestézia si môžu 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 interpretácia²

Pri liečbe Pradaxou nie je potrebné rutinné klinické sledovanie ani pri krátkodobej, ani pri dlhodobej liečbe^{3,6}. Avšak v prípadoch podozrenia z predávkovania alebo u pacientov liečených Pradaxou prijatých na pohotovosť alebo pred operáciou môže byť vhodné posúdiť antikoagulačný stav.

Existuje úzka súvislosť medzi plazmatickou koncentráciou dabigatranu a mierou antikoagulačného účinku^{1,2}. Test trombinového 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 trombinového času (dTT)⁵⁻⁷. 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.

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^{2,3}.

Test (v čase minimálnej koncentrácie)	
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [ratio]	Žiadne údaje
aPTT [ratio]	> 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, kedy bola odobratá vzorka krvi a zároveň od času kedy 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.

Odporúčania pre prípady predávkovania^{1,2}

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 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.^{1,2} 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 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>

Boehringer Ingelheim (logo)

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