

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

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 (DVT/PE).

Tato brožura obsahuje doporučení pro užívání přípravků s léčivou látkou dabigatran-etexilát za účelem minimalizace rizika krvácení.

OBSAH

INDIKACE	3
KONTRAINDIKACE	3
DÁVKOVÁNÍ	4
ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ S VYŠŠÍM RIZIKEM KRVÁCENÍ	10
PERIOPERAČNÍ LÉČBA	12
KOAGULAČNÍ TESTY A JEJICH INTERPRETACE	13
PŘEDÁVKOVÁNÍ	15
LÉČBA KRVÁCIVÝCH KOMPLIKACÍ	15
INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA A DALŠÍ INFORMACE	15
HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ	15
REFERENCE	16

Toto doporučení pro předepisující lékaře nenahrazuje Souhrn údajů o přípravku (SmPC)

INDIKACE

- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní, s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF) 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 recurence DVT a PE u dospělých pacientů (DVT/PE).

KONTRAINDIKACE

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Těžká porucha 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.:
 - nefrakcionovaným heparinem (UFH)
 - nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.)
 - deriváty heparinu (fondaparinux apod.)
 - perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.)

kromě zvláštních situací. Jedná se o změnu antikoagulační léčby, když je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru, nebo když je nefrakcionovaný heparin podáván během katetrizační ablace u fibrilace síní

- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu.

DÁVKOVÁNÍ

DOPORUČENÁ DENNÍ DÁVKA

DABIGATRAN-ETEXILÁT
150 mg
DVAKRÁT DENNĚ

Prevence cévních mozkových příhod a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)

Doporučení pro dávkování:

300 mg dabigatran-etexilátu užívaných ve formě jedné tablety po 150 mg dvakrát denně.

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů (DVT/PE)

Doporučení pro dávkování:

300 mg dabigatran-etexilátu užívaných ve formě jedné tablety po 150 mg následující po léčbě parenterálním antikoagulačním přípravkem, která trvala nejméně 5 dní.



Léčba
parenterálním
antikoagulanciem



Přerušeno
≥ 5 dní



Zahájení léčby
dabigatran-
etexilátem

SNÍŽENÁ DÁVKA

DABIGATRAN-ETEXILÁT
110 mg
DVAKRÁT DENNĚ

Doporučeno snížení dávky:

- Pacienti ve věku ≥ 80 let
- Pacienti, kteří dostávají současně verapamil

Denní dávka dabigatran-etexilátu 220 mg ve formě jedné tablety o síle 110 mg dvakrát denně

Snížení dávky je třeba zvážit:

- Pacienti ve věku 75–80 let
- Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30–50 ml/min; tj. 0,5–0,83 ml/s)
- Pacienti s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem
- Ostatní pacienti se zvýšeným rizikem krvácení

Měla by být zvolena denní dávka dabigatran-etexilátu 300 mg nebo 220 mg na základě individuálního posouzení rizika tromboembolie a rizika krvácení.

Doba použití:

- SPAF

Léčba by měla být dlouhodobá.

- DVT/PE

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.

DOPORUČENÍ PRO HODNOCENÍ FUNKCE LEDVIN U VŠECH PACIENTŮ

- Před zahájením léčby dabigatran-etexilátem by měla být zhodnocena funkce ledvin výpočtem CrCL metodou podle Cockcroft-Gaulta*, aby byli vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min; tj. < 0,5 ml/s).
- Funkce ledvin by měla být také hodnocena během léčby, pokud je podezření na pokles funkce ledvin (např. hypovolémie, 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:

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

Pro kreatinin v μmol/l:

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



ZMĚNA LÉČBY

Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu

S přechodem na parenterální antikoagulační léčbu se doporučuje vyčkat 12 hodin od podání poslední dávky dabigatran-etexilátu.



Poslední dávka
dabigatran-etexilátu



Počkat 12 hod.



Zahájit léčbu injekčním
antikoagulanciem
a přerušit léčbu
dabigatran-etexilátem

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem

Podávání parenterálního antikoagulačního přípravku je třeba ukončit a začít podávat dabigatran-etexilát 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 (UFH)).



Předchozí
léčba injekčním
antikoagulanciem



Zahájení podávání dabigatran-
etexilátu 0-2 hod. před
očekávaným podáním
injekčního antikoagulancia

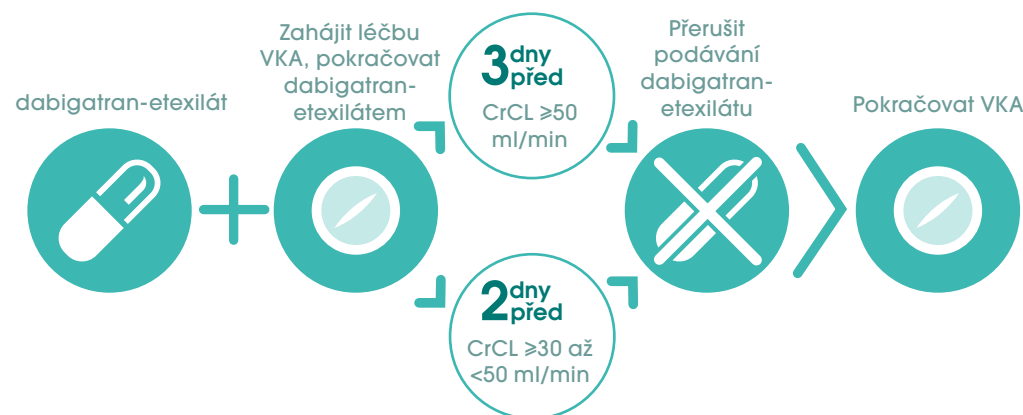


Nepodávat
očekávanou
dávku injekčního
antikoagulancia

Z léčby dabigatran-etexilátem na antagonistu vitaminu K (VKA)

Léčbu pomocí antagonisty vitaminu K je třeba upravit podle úrovně CrCL následujícím způsobem:

- CrCL ≥ 50 ml/min (tj. $\geq 0,83$ ml/s): podávání VKA je třeba zahájit 3 dny před vysazením dabigatran-etexilátu
- CrCL ≥ 30 až < 50 ml/min (tj. $\geq 0,5$ až $< 0,83$ ml/s): podávání VKA je třeba zahájit 2 dny před vysazením dabigatran-etexilátu



Protože dabigatran-etexilát může ovlivnit mezinárodní normalizovaný poměr (INR), bude hodnota INR lépe odrážet účinek antagonistů vitaminu K (VKA) teprve poté, co bylo podávání dabigatran-etexilátu zastaveno na dobu nejméně 2 dní. Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.

Z antagonisty vitaminu K (VKA) na léčbu dabigatran-etexilátem

Podávání antagonistů vitaminu K je nutno ukončit. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile hodnota INR je $< 2,0$.



KARDIOVERZE

Léčbu pacientů s nevalvulární fibrilací síní léčených dabigatran-etexilátem pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie není nutno přerušovat z důvodu kardioverze.

Katetrizační ablace u fibrilace síní

Katetrizační ablací lze provádět u SPAF pacientů léčených dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně. Léčba dabigatran-etexilátem se nemusí přerušovat. Nejsou dostupné žádné údaje pro léčbu dabigatran-etexilátem 110 mg dvakrát denně.

Perkutánní koronární intervence (PCI) se zavedením stentu

Pacienty s nevalvulární fibrilací síní podstupující perkutánní koronární intervenci se zavedením stentu lze po dosažení hemostázy léčit dabigatran-etexilátem v kombinaci s antiagregancii.

Způsob podání

(Doporučení pro konkrétní léčivý přípravek vždy ověřte v příslušném SmPC.)

Přípravky obsahující dabigatran-etexilát jsou určeny k perorálnímu podání.

- Tobolky mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla. Tobolky dabigatran-etexilátu 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 obsah tobolek, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.



ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ S VYŠŠÍM RIZIKEM KRVÁCENÍ

Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz Tabulka 1) mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjevují známky či příznaky krvácení nebo anémie, zejména pokud se rizikové faktory kombinují. Neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku musí vést k hledání zdroje krvácení. O úpravě dávky musí rozhodnout lékař po zhodnocení potenciálního prospěchu a rizika u jednotlivých pacientů (viz výše). Při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí dabigatranu mohou napomoci koagulační testy (viz bod „Koagulační testy a jejich interpretace“).

Pokud je zjištěna nadměrná expozice dabigatranu u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, doporučuje se podávání dávky 220 mg užívané ve formě jedné tablety po 110 mg dvakrát denně. Pokud dojde ke klinicky významnému krvácení, je nutno léčbu přerušit.

Při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení, kdy je nutno rychle zrušit antikoagulační účinek dabigatranu, je k dispozici specifický přípravek (PRAXBIND®, idarucizumab)⁸.

Tabulka 1: Rizikové faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení*

Farmakodynamické a farmakokinetické faktory Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	Věk ≥75 let Hlavní: • středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30–50 ml/min; tj. 0,5–0,83 ml/s)⁺ • současné podávání silných inhibitorů glykoproteinu P (viz bod „Kontraindikace“) • současné podávání slabých až středně silných inhibitorů glykoproteinu P (např. amiodaron, verapamil, chinidin a tikagrelor) Vedlejší: • nízká tělesná hmotnost (< 50 kg)
Farmakodynamické interakce	• kyselina acetylsalicylová a další inhibitory agregace krevních destiček, jako je klopidogrel • NSAID • SSRI nebo SNRI⁺ • jiné léčivé přípravky 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.

PERIOPERAČNÍ LÉČBA

Chirurgické a jiné výkony

Pacientům, kterým je podáván dabigatran-etexilát a kteří podstupují chirurgické nebo jiné invazivní výkony, hrozí zvýšené riziko krvácení. Z tohoto důvodu může být nutné dabigatran-etexilát před chirurgickými výkony dočasně vysadit.

Clearance dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí může trvat déle. To je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv výkonem.

Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně přerušit. Pokud je nutno antikoagulační účinek dabigatranu rychle zrušit, je k dispozici specifický přípravek (PRAXBIND®, idarucizumab).⁸

Zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu vystavuje pacienty riziku trombózy, které vyplývá z jejich základního onemocnění. Léčbu dabigatran-etexilátem lze znovu zahájit 24 hodin po podání přípravku PRAXBIND® (idarucizumab), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo adekvátní hemostázy.

Subakutní operace/výkony

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně přerušit. Pokud je to možné, měly by být operace či výkony odloženy po dobu nejméně 12 hodin od podání poslední dávky. Jestliže operaci nelze odložit, riziko krvácení může být zvýšené. Toto riziko krvácení je nutno zvažovat oproti naléhavosti výkonu (kardioverze – viz výše).

Elektivní chirurgické výkony

Pokud je to možné, je třeba podávání dabigatran-etexilátu přerušit nejméně 24 hodin před chirurgickým nebo invazivním výkonem. U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo při rozsáhlém chirurgickém výkonu, který může vyžadovat kompletní hemostázu, zvažte vysazení dabigatran-etexilátu 2–4 dny před operací. Tabulka 2 shrnuje pravidla pro přerušování léčby.

Tabulka 2: Pravidla pro přerušování léčby před invazivními a chirurgickými výkony

Funkce ledvin (CrCL)	Odhadovaný poločas (v hodinách)	Podávání dabigatran-etexilátu se má před elektivním operativním výkonem ukončit	
		Vysoké riziko krvácení nebo rozsáhlý chirurgický výkon	Běžné riziko
≥80 ml/min ≥1,33 ml/s	cca 13	2 dny před	24 hodin před
≥50 až <80 ml/min ≥0,83 až <1,33 ml/s	cca 15	2–3 dny před	1–2 dny před
≥30 až <50 ml/min ≥0,5 až <0,83 ml/s	cca 18	4 dny před	2–3 dny před (>48 hodin)

Spinální anestezie/epidurální anestezie/ lumbální punkce

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 dabigatran-etexilátu. 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 dabigatran-etexilátem není nutné rutinní klinické monitorování.^{2,3}

V případech podezření na předávkování nebo u pacientů léčených dabigatran-etexilátem, kteří vyhledají akutní lékařské ošetření nebo před operací, může být vhodné ověřit stav koagulace pacienta.

Test mezinárodního normalizovaného poměru (INR)

Test INR je u pacientů léčených dabigatran-etexilátem nespolehlivý a neměl by být prováděn.

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)

Test aPTT poskytuje přibližný údaj o intenzitě antikoagulace, avšak není vhodný pro přesnou kvantifikaci antikoagulačního účinku.

Dilutovaný trombinový čas (dTT), trombinový čas (TT), ecarinový koagulační čas (ECT)

Existuje úzká souvislost mezi plazmatickou kon-

centrací dabigatranu a stupněm jeho antikoagulačního účinku.¹ Pro kvantitativní měření koncentrace dabigatranu v plazmě bylo na základě dTT vyvinuto několik dabigatranem kalibrovaných testů.⁴⁻⁷ Výsledek měření dilutovaného trombinového času (dTT) s koncentrací dabigatranu v plazmě > 200 ng/ml před užitím další dávky léku může být spojen se zvýšeným rizikem krvácení. Normální výsledek dTT znamená, že není přítomen žádný klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu. Testy TT a ECT mohou poskytnout užitečné informace, ale tyto testy nejsou standardizovány.

Tabulka 3: Hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough; tj. před užitím další dávky léčivého přípravku), které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení. Pamatuje: V prvních 2–3 dnech po chirurgickém výkonu jsou možné falešně prodloužené hodnoty těchto testů.^{1,2}

Test (hodnota při minimální koncentraci)	
dTT (ng/ml)	>200
ECT (x-násobek 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 dabigatran-etexilátu (= 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.



PŘEDÁVKOVÁNÍ¹

V případě podezření na předávkování mohou koagulační testy pomoci při určení stavu koagulace.

Nadměrná antikoagulace může vyžadovat přerušení léčby dabigatran-etexilátem. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza. Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích. Předávkování dabigatran-etexilátem může vést ke krvácení. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení (viz bod „Léčba krvácivých komplikací“). Ke snížení absorpce dabigatranu lze zvážit obecně podpurná opatření jako perorální podávání aktivního uhlí.



LÉČBA KRVÁCIVÝCH KOMPLIKACÍ^{1,8}

Pro situace, které vyžadují rychlé zrušení antikoagulačního účinku dabigatran-etexilátu (při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení nebo při neodkladných chirurgických nebo urgentních výkonech), je dostupný specifický přípravek (PRAXBIND®, idarucizumab).

V závislosti na klinické situaci se zajistí vhodná standardní léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada krevního objemu. Je možné zvážit podání čerstvé plné krve, čerstvé mražené plazmy a/nebo koncentrátů krevních destiček v případech, kdy je přítomna trombocytopenie

nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregancia. Je možné zvážit podání koncentrátů koagulačních faktorů (aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Klinická data jsou však velmi omezená.

INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA A DALŠÍ INFORMACE

Informační karta pro pacienta je součástí balení přípravku obsahujícího dabigatran-etexilát, 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: <https://nezadouciucinky.sukl.cz>.

Adresa pro zasílání je:

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

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <https://sukl.gov.cz>. Kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících dabigatran-etexilát lze nalézt v části Kontakty, která se objeví po kliknutí na název léčivého přípravku.

Reference:

1. van Ryn J *et al.* *Thromb Haemost* 2010; **103**:1116–1127.
2. Liesenfeld K-H *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2006; **62**:527–537.
3. Stangier J *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2007; **64**:292–303.
4. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France).
www.clottingtesting.com
5. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain).
www.instrumentationlaboratory.com
6. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria).
www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-control-plasma
7. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany)
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
8. Pollack C *et al.* *NEJM* 2015; **373**: 511-20