

Preporuke koje se nalaze u ovom vodiču odnose se na primjenu PRADAXE® samo u indikacijama:

- prevencija moždanog udara kod atrijske fibrilacije
- liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a u odraslih osoba (DVT/PE)

PRADAXA® (dabigatraneteksilat)

VODIČ ZA PROPISIVAČE LIJEKA

u prevenciji moždanog udara kod atrijske fibrilacije i liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevenciji rekurentnog DVT-a i PE-a u odraslih osoba (DVT/PE)

Ovaj vodič daje preporuke za primjenu PRADAXE® kako bi se **minimalizirao rizik od krvarenja** te uključuje informacije o:

- Indikacijama
- Kontraindikacijama
- Doziranju
- Perioperativnom zbrinjavanju
- Posebnim skupinama bolesnika koje mogu biti pod velikim rizikom od krvarenja
- Koagulacijskim testovima i njihovoj interpretaciji
- Predoziranju
- Zbrinjavanju komplikacija krvarenja

Uz svako pakiranje lijeka priložena je i **Kartica s upozorenjima za bolesnika i savjetovanje**. Molimo da o njoj informirate bolesnika te je pročitate zajedno s ovim edukacijskim materijalom. Za potpune informacije molimo da pročitate Sažetak opisa svojstava lijeka PRADAXA® (SmPC)¹.

Indikacije

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom s jednim ili više rizičnih faktora (SPAF), kao što su prethodni moždani udar, tranzitorna ishemična ataka (TIA); dob ≥ 75 godina; zatajenje srca (≥ 2 prema NYHA klasifikaciji); dijabetes mellitus; hipertenzija.
- Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a u odraslih osoba (DVT/PE)

Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari
- Teško oštećenje bubrega (CrCL < 30 mL/min)
- Aktivno klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim rizičnim faktorom za veliko krvarenje, što može uključivati:
 - trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju
 - prisustvo malignih neoplazmi pod visokim rizikom od krvarenja
 - nedavnu ozljedu mozga ili kralježnice
 - nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima
 - nedavno intrakranijalno krvarenje
 - poznate ili suspektne ezofagealne varikozitete
 - arteriovenske malformacije
 - vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istodobno liječenje nekim drugim antikoagulantima, npr.
 - nefrakcioniranim heparinom (UFH)
 - heparinima niske molekularne težine (enoksaparin, dalteparin, itd.)
 - derivativima heparina (fondaparinuks, itd.)
 - oralnim antikoagulantima (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, itd.) osim u specifičnim uvjetima. To je prijelaz tijekom antikoagulacijskog liječenja ili kada se UFH daje pri dozama potrebnim za održavanje prohodnosti središnjeg venskog ili arterijskog katetera ili kad se UFH daje tijekom kateterske ablacije radi fibrilacije atrijske.
- Oštećenje ili bolest jetre uslijed koje se očekuje utjecaj na preživljenje
- Istodobno liječenje sljedećim jakim P-gp inhibitorima: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itraconazolom i dronedaronom
- Umjetni srčani zalisci koji zahtijevaju antikoagulacijsko liječenje

Doziranje¹

	Preporučena doza
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora (SPAF)	300 mg PRADAXE® uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno
Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a u odraslih (DVT/PE)	300 mg PRADAXE® uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno nakon liječenja parenteralnim antikoagulantima tijekom najmanje 5 dana

Snižavanje doze

	Preporučena doza
Preporučeno sniženje doze	
Bolesnici u dobi ≥ 80 godina	Dnevna doza od 220 mg PRADAXE® uzeta u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno
Bolesnici koji istodobno primaju verapamil	
Sniženje doze za razmatranje	
Bolesnici između 75 - 80 godina starosti	Dnevna doza lijeka PRADAXA® od 300 mg ili 220 mg se odabire na osnovi pojedinačne ocjene rizika od tromboembolije i rizika od krvarenja
Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCL 30-50 mL/min)	
Bolesnici s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom	
Drugi bolesnici pod povećanim rizikom od krvarenja	

Trajanje primjene

Indikacija	Trajanje primjene
SPAF	Terapija treba biti dugotrajna.
DVT/PE	Trajanje liječenja mora se prilagoditi individualnim potrebama nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na rizike od krvarenja. Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) mora se odrediti prema prolaznim faktorima rizika (npr. nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija), a dulje trajanje se mora odrediti prema trajnim faktorima rizika ili da li se radi o idiopatskom DVT-u ili PE-u.

Preporuke za mjerenje bubrežne funkcije za sve bolesnike:

- Bubrežna funkcija se procjenjuje tako da se izračuna klirens kreatinina (CrCL) korištenjem Cockcroft-Gaultove metode* prije početka liječenja PRADAXOM®, kako bi se isključili bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (tj. CrCL < 30 mL/min)
- Bubrežna funkcija se također treba procijeniti kada se sumnja na smanjenje bubrežne funkcije tijekom liječenja (npr. hipovolemija, dehidracija, te u slučaju istodobne primjene određenih lijekova)
- Kod starijih bolesnika (> 75 godina) ili bolesnika s oštećenjem bubrega, bubrežnu funkciju je potrebno procijeniti najmanje jednom godišnje.

*Cockcroft-Gaultova formula:

Za kreatinin u mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{dob [godine]}) \times \text{težina [kg]} \times 0,85 \text{ za žene}}{72 \times \text{kreatinin u serumu [mg/dL]}}$$

Za kreatinin u $\mu\text{mol/L}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{dob [godine]}) \times \text{težina [kg]} \times 0,85 \text{ za žene}}{\text{kreatinin u serumu } [\mu\text{mol/L}]}$$

Prijelaz na drugi lijek

Prijelaz s PRADAXE® na parenteralne antikoagulanse

Preporučuje se čekati 12 sati nakon posljednje doze prije prijelaza s PRADAXE® na parenteralni antikoagulant.

Prijelaz s parenteralnih antikoagulanasa na PRADAXU®

Potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulanasa i započeti s PRADAXOM® 0 - 2 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu dosadašnje terapije, ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog liječenja (npr. intraveniski nefrakcionirani heparin (UFH)).

Prijelaz s liječenja PRADAXOM® na antagoniste vitamina K (VKA)

Početak primjene VKA se prilagodava na osnovi CrCL na sljedeći način:

- CrCL ≥ 50 mL/min, s primjenom VKA treba započeti 3 dana prije prekida PRADAXE®
- CrCL ≥ 30 - < 50 mL/min, s primjenom VKA treba započeti 2 dana prije prekida PRADAXE®

Budući da PRADAXA® može utjecati na vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (org. *International Normalized Ratio*) (INR), INR će bolje održavati učinak VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primjene PRADAXE®. Do tada je potreban oprez u interpretaciji INR vrijednosti.

Prijelaz s VKA na PRADAXU®

Primjena VKA se prekida. PRADAXA® se može početi davati čim je INR < 2,0.

Kardioverzija

Bolesnici s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji se liječe radi prevencije moždanog udara i sistemske embolije mogu ostati na PRADAXI® dok traje defibrilacija.

Kateterska ablacija radi fibrilacije atrijske

Kateterska ablacija može se provesti u bolesnika sa SPAF-om na liječenje PRADAXOM® 150 mg dvaput dnevno. Liječenje PRADAXOM® ne mora se prekinuti.

Ne postoje dostupni podaci za liječenje sa 110 mg dvaput dnevno lijekom PRADAXA®.

Perkutana koronarna intervencija (PCI) s ugradnjom stenta (SPAF)

Bolesnici s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, koji su podvrgnuti zahvatu PCI s ugradnjom stenta, mogu se liječiti PRADAXOM® u kombinaciji s antitrombotičnim lijekovima nakon postizanja hemostaze.

Način primjene

PRADAXA® je namijenjena za peroralnu primjenu.

- Kapsule se mogu uzeti sa ili bez hrane. PRADAXA® se treba progutati cijela, s čašom vode kako bi se osiguralo njezino dospijevanje do želudca
- Ne lomite, ne žvačite i ne praznite pelete iz kapsule jer može doći do povećanog rizika od krvarenja

Posebne skupine bolesnika koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja

Bolesnike kod kojih postoji povećani rizik od krvarenja (vidjeti Tablicu 1) potrebno je pažljivo pratiti radi znakova ili simptoma krvarenja ili anemije, osobito u slučaju kombinacije više rizičnih faktora. Neobavljajući pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog tlaka zahtijeva nalaženje mjesta krvarenja. Liječnik odlučuje o prilagodbi doze nakon ocjene potencijalnih koristi i rizika za pojedinog bolesnika (vidjeti prethodni tekst). Koagulacijski testovi (vidjeti točku „Koagulacijski testovi i njihova interpretacija“) mogu pomoći u identifikaciji bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja izazvanim pretjeranim izlaganjem dabigatranu. Kada se prepozna pretjerana izloženost dabigatranu u bolesnika pod visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se primjena doze od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno. Kada dođe do pojave klinički značajnog krvarenja, potrebno je prekinuti liječenje.

U slučajevima po život opasnoj i nekontroliranog krvarenja, kada se zahtijeva brzo poništenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana, dostupan je specifični antidot (PRAXBIND®, idarucizumab).

Tablica 1 Rizični faktori koji mogu povećati rizik od krvarenja.

Farmakodinamički i kinetički faktori	Dob ≥ 75 godina
Faktori koji povisuju razinu dabigatrana u plazmi	Značajni: <ul style="list-style-type: none">• Umjereno oštećenje bubrega (30-50 mL/min CrCL)[†]• Istodobno liječenje s jakim inhibitorima P-gp[†] (vidjeti dio Kontraindikacije)• Blaga do umjerena komedikacija P-gp inhibitorom (npr. amiodaron, verapamil, kinidin i tikagrelor) Manje značajni: <ul style="list-style-type: none">• Mala tjelesna težina (< 50 kg)
Farmakodinamičke interakcije	<ul style="list-style-type: none">• Acetilsalicilna kiselina i drugi inhibitori agregacije trombocita kao što je klopidozrel• Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)• SSRI-i ili SNRI-i[†]• Drugi lijekovi koji mogu narušiti hemostazu
Bolesti/postupci s posebnim rizicima od krvarenja	<ul style="list-style-type: none">• Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije• Trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita• Ezofagitis, gastritis i gastroezofagealni refluks• Nedavna biopsija, velika trauma• Bakterijski endokarditis

[†] Za posebne skupine bolesnika kojima je potrebna snižena doza, vidjeti dio "Doziranje".

[†] CrCL: klirens kreatinina; P-gp: P-glikoprotein; SSRI-i: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SNRI-i: inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina.

Perioperativno zbrinjavanje

Kirurški zahvati i intervencije

Bolesnici koji se liječe PRADAXOM®, a podvrgnuti su kirurškim ili invazivnim postupcima, su pod povećanim rizikom od krvarenja. Stoga, kirurške intervencije mogu zahtijevati privremeni prekid primjene PRADAXE®. Bolesnike treba savjetovati da informiraju zdravstvene radnike o uzimanju PRADAXE® ako će biti podvrgnuti kirurškom ili invazivnom postupku.

Klirens dabigatrana kod bolesnika s insuficijencijom bubrega može potrajati dulje, što je potrebno uzeti u obzir prije svih postupaka.

Hitni kirurški zahvati ili hitni postupci	Primjena PRADAXE® se mora privremeno prekinuti. Kada se zahtijeva brzo poništavanje antikoagulacijskog učinka dabigatrana, dostupan je specifični antidot (PRAXBIND®, idarucizumab) za PRADAXU®. ⁹ Poništenje terapije dabigatranom izlaže bolesnike riziku od tromboze od njihove osnovne bolesti. Liječenje PRADAXOM® se može ponovno započeti 24 sata nakon primjene lijeka PRAXBIND® (idarucizumab), ako je bolesnik klinički stabilan te ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.
Subakutni kirurški zahvati/intervencije	Primjenu PRADAXE® potrebno je privremeno prekinuti. Kirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnost, odgoditi za najmanje 12 sati nakon posljednje doze. Ako se kirurški zahvat ne može odgoditi, rizik od krvarenja se može povećati. Potrebno je odvagati rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije (za kardioverziju vidjeti prethodni tekst).
Elektivni kirurški zahvat	Ukoliko postoji mogućnost, primjenu PRADAXE® je potrebno prekinuti najmanje 24 sata prije invazivnih ili kirurških postupaka. U bolesnika pod povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog kirurškog zahvata, u kojem može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite prekid primjene PRADAXE® 2 - 4 dana prije kirurškog zahvata. Za pravila prekida, vidjeti Tablicu 2.

Tablica 2: Pravila prekida prije invazivnih ili kirurških postupaka

Bubrežna funkcija (CrCL u mL/min)	Procijenjeni poluvijek (sati)	Primjenu PRADAXE® potrebno je prekinuti prije elektivnog kirurškog zahvata	Standardni rizik
≥ 80	~13	2 dana prije	24 sata prije
≥ 50 - < 80	~15	2-3 dana prije	1-2 dana prije
≥ 30 - < 50	~18	4 dana prije	2-3 dana prije (> 48 sati)

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može se povećati u slučajevima traumatske ili ponovljene punkcije te produžene primjene epiduralnog katetera. Nakon uklanjanja katetera, potreban je interval od minimalno 2 sata prije primjene prve doze PRADAXE®. Takvi bolesnici zahtijevaju redovno praćenje neuroloških znakova i simptoma zbog mogućnosti razvoja spinalnog ili epiduralnog hematoma.

Koagulacijski testovi i njihova interpretacija

Liječenje PRADAXOM® ne zahtijeva rutinsko kliničko praćenje^{3,4}.

Kod sumnje na predoziranje ili u bolesnika koji dolaze u hitnu službu u bolnicu, a liječe se PRADAXOM®, preporučuje se procijeniti njihov antikoagulacijski status.

- **Međunarodni normalizirani omjer (INR)**
INR test nije pouzdan za bolesnike na PRADAXI® te se ne provodi.
- **Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)**
aPTV test se upotrebljava kao približni pokazatelj antikoagulacijskog statusa uz dabigatran, ali nije prikladan za preciznu kvantifikaciju antikoagulacijskog učinka.
- **Kalibrirano razrijeđeno trombinsko vrijeme (dTV), trombinsko vrijeme (TV), ekarinsko vrijeme zgrušavanja (ECT)**
Postoji uska povezanost između koncentracije dabigatrana u plazmi i stupnja antikoagulacijskog učinka^{1,2}. Za kvantitativno mjerenje koncentracije dabigatrana u plazmi, izrađeno je više kalibriranih testova dabigatrana na osnovi dTV-a⁵⁻⁸. Razrijeđeno trombinsko vrijeme – mjerenje 1 (dTV) od >200 ng/mL koncentracije dabigatrana u plazmi prije sljedećeg unosa lijeka može biti povezano s većim rizikom od krvarenja¹. Uredno mjerenje dTV-a ne ukazuje na klinički značajan antikoagulacijski učinak dabigatrana. TV i ECT mogu dati korisne informacije, ali testovi nisu standardizirani.

Tablica 3: Granične vrijednosti koagulacijskih testova pri kraju dozirnog intervala (tj. neposredno prije sljedećeg unosa lijeka) koje mogu biti povezane s povećanim rizikom od krvarenja.

Napomena: prvih 2 – 3 dana nakon kirurškog zahvata postoji mogućnost otkrivanja lažnih produženih vrijednosti.^{2,3}

Test (vrijednost pri kraju dozirnog intervala)	
dTV [ng/mL]	> 200
ECT [x puta više od gornje granične vrijednosti]	> 3
aPTV [x puta više od gornje granične vrijednosti]	> 2
INR	Ne provodi se

Vrijeme uzimanja: Antikoagulacijski parametri ovise o vremenu kada je uzet uzorak krvi u odnosu na vrijeme kada je uzeta posljednja doza lijeka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon primjene PRADAXE® (maksimalna koncentracija) imat će različit (viši) rezultat u svim testovima koagulacije u odnosu na uzorak krvi uzet 10-16 sati (vrijednosti pri kraju dozirnog intervala) nakon unosa iste doze lijeka.

Predožiranje^{1,2}

U slučaju sumnje na predoziranje, koagulacijski testovi mogu pomoći u određivanju rizika od krvarenja. Pretjerana antikoagulacija može zahtijevati prekid liječenja PRADAXOM®. S obzirom da se dabigatran izlučuje uglavnom putem bubrega, mora se održavati odgovarajuća dijeta. S obzirom da je vezanje na proteine nisko, dabigatran se može dijalizirati; kliničko iskustvo u učincima dijalize u slučaju predožiranja je ograničeno. Predoziranje PRADAXOM® može dovesti do krvarenja. U slučaju hemoragičnih komplikacija, liječenje se mora prekinuti, a izvor krvarenja treba ispitati (vidjeti dio „Zbrinjavanje komplikacija krvarenja“). Može se razmotriti primjena općih suportivnih mjera kao što je uporaba aktivnog ugljena radi smanjenja apsorpcije dabigatrana.

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja^{1,2,9}

U situacijama u kojima je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka PRADAXE® (po život opasno ili nekontrolirano krvarenje, ili prilikom hitnih kirurških zahvata ili hitnih postupaka), dostupan je specifični antidot (PRAXBIND®, idarucizumab).

Ovisno od kliničke situacije, potrebno je provesti suportivno liječenje, kao što je kirurška hemostaza i nadoknada volumena krvi. Potrebno je uzeti u obzir primjenu svježe pune krvi, svježe zamrznute plazme i/ili koncentrata trombocita u slučajevima prisutne trombocitopenije ili primjene antitrombotičnih lijekova dugog djelovanja. U obzir se mogu uzeti koncentri koagulacijskih faktora (aktivirani ili neaktivirani) ili rekombinantni faktor VIIa. Međutim, klinički podaci su vrlo ograničeni.

Kartica sa upozorenjima za bolesnika i savjetovanje

Kartica sa upozorenjima za bolesnika dostupna je bolesnicima u pakiranju PRADAXE®. Potrebno je savjetovati svojim bolesnicima da stalno sa sobom imaju Karticu sa upozorenjima za bolesnika te da ju pokažu zdravstvenom osoblju. Također ih je potrebno savjetovati o potrebi za suradljivošću i informiranjem liječnika o drugim lijekovima koje uzimaju istodobno s PRADAXOM®, i o znakovima krvarenja te kada potražiti pomoć zdravstvenog osoblja.

Prijavlivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Ovaj Vodič također možete pronaći u bazi lijekova na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Pradaxa/9873/>.

Reference

1. PRADAXA® Summary of Product Characteristics. Boehringer Ingelheim.
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® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). www.clottingtesting.com
6. Hemosil® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclon GmbH, Vienna, Austria). <http://www.technoclon.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. *NEJM* 2015; **373**: 511-20

PRADAXA® je registrirani zaštitni znak tvrtke Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG, te se koristi uz odobrenje.