

Frissítve 2020. május, verzió 20.

PRADAXA® dabigatrán etexilát **FELÍRÓI ÚTMUTATÓ**

**VÉNÁS TROMBOEMBÓLIÁS
ESEMÉNYEK PRIMER
PREVENCIÓJÁBAN**

Frissítve 2020. május
verzió 20.

A felírói útmutatóban szereplő információk csak a készítmény primer VTE prevencióban, napi egyszeri dózisban történő alkalmazására vonatkoznak.

Az útmutató a készítmény alkalmazására vonatkozó javaslatokat tartalmaz a megfelelő alkalmazás és a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében, a következő vonatkozásokban:

- JAVALLAT
- ELLENJAVALLAT
- PERIOPERATÍV KEZELÉS
- ADAGOLÁS
- SPECIÁLIS, NAGY VÉRZÉSES KOCKÁZATNAK KITETT BETEGCSOPORTOK
- ALVADÁSI VIZSGÁLATOK ÉS AZOK ÉRTELMEZÉSE
- TÚLADAGOLÁS
- A VÉRZÉSES SZÖVŐDMÉNYEK KEZELÉSE
- BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA ÉS TANÁCSADÁS

Ez a felírói útmutató nem helyettesíti a készítmény alkalmazási előírását.¹

JAVALLAT

Vénás tromboembóliás események primer prevenciója (pVTEp) felnőttekben elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis beültetését követően.

ELLENJAVALLATOK

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Súlyos vesekárosodás (CrCL < 30 ml/perc)
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés
- A vérzés megnövekedett kockázatával járónak ítélt sérülések vagy egyéb állapotok. Ezek közé tartozhatnak a következők:
 - fennálló vagy korábbi gastrointestinalis fekélybetegség
 - nagy vérzésveszéllyel járó rosszin-dulatú daganat
 - korábbi agy- vagy gerincvelő sérülés
 - korábbi agy-, gerinc- vagy szem-műtét
 - korábbi intracranialis vérzés
 - ismert vagy feltételezett nyelőcső varixok
 - arteriovenosus malformatiók
 - ér-aneurysmák vagy jelentős intraspinalis vagy intracerebralis ér-rendellenességek
- Más antikoagulánssal történő egyidejű kezelés, pl.:
 - nem frakcionált heparin (UHF)
 - alacsony molekulásúlyú heparinok (enoxaparin, dalteparin stb.)
 - heparin-származékok (fondaparin stb.)
 - orális antikoagulánsok (warfarin, rivaroxabán, apixabán stb.)
 kivéve bizonyos speciális eseteket. Ezek lehetnek az antikoaguláns terápia átállítás speciális időszakai, amikor az UHF-t a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához szükséges dózisban adják vagy UHF adása szükséges katéteres ablatio alatt pitvarfibrilláció esetén.
- Májkárosodás vagy májbetegség, aminek hatása lehet a túlélésre
- Egyidejű kezelés a következő erős P-gp inhibitorokkal: szisztémás ketokonazol, ciklosporin, itraconazol, dronedaron és fix dózisé kombinációban alkalmazott glekaprevir/pibrentasvir
- Antikoaguláns kezelést igénylő műbil-lentyű beültetés

ADAGOLÁS¹

AJÁNLOTT NAPI ADAG:
KÉT PRADAXA 110MG KAPSZULA
NAPONTA EGYSZER



	A kezelés elkezdése a műtét napján a műtét befejezése után 1–4 órával	Fenntartó dózis a műtét utáni első naptól	A fenntartó kezelés időtartama
Elektív térdprotézis műtét után	Egy kapszula 110 mg-os készítmény	220 mg készítmény naponta egyszer, két 110 mg-os kapszula formájában	10 nap
Elektív csípő-protézis műtét után			28–35 nap

Figyelem! A kezelés elkezdését mindkét műtét után el kell halasztani, ha a haemostasis nincs egyensúlyban. Ha a kezelést nem kezdik el a műtét napján, a kezelést napi egyszer 2 kapszulával kell kezdeni.

DÓZISCSÖKKENTÉS

CSÖKKENTETT DÓZIST IGÉNYLŐ SPECIÁLIS
BETEGCSOPORTOK: KÉT PRADAXA
75MG KAPSZULA NAPONTA EGYSZER



	A kezelést elkezdése a műtét napján a műtét befejezése után 1–4 órával	Fenntartó dózis a műtét utáni első naptól	A fenntartó keze- lés időtartama
Közepesen súlyos vesekárosodás- ban szenvedő betegek (kreatinin clearance (CrCL) 30–50 ml/perc)	Egy kapszula 75 mg-os	150 mg készítmény naponta egyszer, két 75 mg-os kapszula formájában	10 nap (térd- protézis műtét) vagy 28–35 nap (csípőprotézis műtét)
Egyidejűleg verapamilt, ami- odaront, kinidint szedő betegek			
75 éves vagy idősebb betegek			

- Azoknál a közepesen károsodott veseműködésű betegeknél, akik egyidejűleg verapamilt is szednek, mérlegelni kell a készítmény dózisének naponta egyszer 75 mg-ra történő csökkentését.

AJÁNLÁS A VESEFUNKCIÓ ELLENŐRZÉSÉRE MINDEN BETEGNÉL

- A kezelés megkezdése előtt a vesefunkciót ellenőrizni kell a kreatinin clearance Cockcroft-Gault módszerrel* történő meghatározásá-

val, hogy kizárhatók legyenek azok a betegek, akik súlyos vesekárosodásban (CrCL < 30 ml/perc) szenvednek.

- A veseműködést azokban az esetekben is ellenőrizni kell, amikor a kezelés során a veseműködés romlására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció, bizonyos egyidejűleg adott gyógyszerek).

* A COCKCROFT-GAULT KÉPLET

Kreatinin mg/dl-ben:

$$\frac{(140 - \text{életkor (év)}) \times \text{testtömeg (kg)} (\times 0,85, \text{ ha nő})}{72 \times \text{szérum kreatinin (mg/dl)}}$$

Kreatinin $\mu\text{mol/l}$ -ben:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{életkor (év)}) \times \text{testtömeg (kg)} (\times 0,85, \text{ ha nő})}{\text{szérum kreatinin } (\mu\text{mol/l})}$$

ÁTÁLLÍTÁS

A dabigatrán kezelés átállítása parenterális antikoagulánsra

Javasolt 24 órát várni az utolsó dózis után, mielőtt a kezelést parenterális antikoagulánsra állítják át.



Utolsó adag
Pradaxa



24 óra várakozás



Parenterális
antikoaguláns
injekció

Parenterális antikoaguláns átállítása dabigatránra

A parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani és a dabigatrán-kezelést meg kell kezdeni az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0–2 órával, vagy folyamatos kezelés esetén a kezelés leállításakor (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)).



Korábbi
parenterális
antikoaguláns
kezelés



Antikoaguláns-kezelés következő
adagjának esedékessége előtt
0–2 órával a kezelést le kell
állítani és a PRADAXA®-kezelést
meg kell kezdeni



Ne adjon
parenterális
antikoaguláns
kezelést

AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

A készítményt szájon át kell szedni.

- A kapszula étkezés közben vagy az étkezések közötti időben egyaránt bevehető. A kapszulát egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell lenyelni.
- A kapszulát nem szabad összetörni, szétrágni és nem szabad kiüríteni a töltetét a kapszulából, mert ez megnövelheti a vérzés kockázatát.

Potenciálisan magasabb vérzéskockázatú speciális betegcsoportok

A fokozott vérzéskockázatú betegeket (lásd 1. táblázat) szorosan kell monitorozni (a vérzés vagy anaemia klinikai jelei irányában), különösen akkor, ha a kockázati tényezők kombinálódnak.

A hemoglobin és/vagy hematokrit szint, vagy a vérnyomás tisztázatlan csökkenése esetén vérzésforrást kell keresni. Az alvadási vizsgálat (lásd Alvadási vizsgálatok és azok értelmezése) segíthet azonosítani azokat a betegeket, akiknél a túlzott dabigatrán etexilát-expozíció fokozott vérzéskockázatot okoz.

Klinikailag jelentős vérzés esetén a kezelést meg kell szakítani.

Életveszélyes vagy nem kontrollálható vérzések esetén, amikor a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors fel függesztésére van szükség, specifikus antidótum (Praxbind, idarucizumab) áll rendelkezésre.⁹

1. táblázat: A vérzés kockázatát fokozó rizikótényezők *

Farmakodinámiás és kinetikai tényezők	Életkor ≥ 75 év
A dabigatrán plazmakoncentrációját növelő tényezők	Jelentős: - Közepesen súlyos vesekárosodás (30–50 ml/perc CrCl)[‡] - Erős P-gp[‡] inhibitor egyidejű alkalmazása (lásd Ellenjavallatok) - Gyenge és közepes erősségű P-gp inhibitor egyidejű alkalmazása (pl. amiodaron, verapamil, kinidin és tikagrelor) Kisebb: - Alacsony testtömeg (<50 kg)
Farmakodinámiás kölcsönhatások	- Acetil-szalicilsav és egyéb thrombocytá aggregáció inhibitorok, pl. klopidoгрél - NSAID - SSRI vagy SNRI[#] - Egyéb gyógyszerek, amelyek károsan befolyásolják a haemostasis
Fokozott vérzéskockázattal járó betegségek/beavatkozások	- Veleszületett vagy szerzett véralvadási zavarok - Thrombocytopenia vagy a thrombocyták funkcionális károsodása - Oesophagitis, gastritis, gastro-oesophagealis reflux - Közelmúltban lezajlott biopszia vagy jelentős trauma - Bakteriális endocarditis

*A csökkentett dózist igénylő speciális betegcsoportokra vonatkozóan lásd „Adagolás”.

[‡]CrCl: kreatinin clearance; P-gp: P-glikoprotein; [#]SSRI: szelektív szerotonin-visszavétel gátlók, SNRI: szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók

PERIOPERATÍV KEZELÉS

Műtét és beavatkozások

A készítményt szedő betegeknél műtét vagy invazív beavatkozás során fokozott a vérzésveszély. Ezért a sebészeti beavatkozások a kezelés átmeneti szüneteltetését tehetik szükségessé.

A dabigatrán clearance-e veseelégtelenségben szenvedő betegeknél hosszabb lehet. Ezt minden beavatkozás előtt figyelembe kell venni.

Sürgős műtét vagy beavatkozás

A készítmény adását átmenetileg le kell állítani. Ha az antikoaguláns hatás gyors felfüggesztésére van szükség, rendelkezésre áll a készítmény specifikus antidótuma (Praxbind, idarucizumab).⁹ A dabigatrán-kezelés felfüggesztése a betegeket az alapbetegségük miatti thrombotikus kockázatnak teszi ki. A kezelés az idarucizumab adása után 24 órával újra elkezdhető, ha a beteg klinikailag stabil állapotban van, és a megfelelő hemosztázis kialakult.

Szubakut műtét/beavatkozások

A készítmény adását átmenetileg le kell állítani. A műtétet/beavatkozást lehetőség szerint az utolsó dózis után legalább 12 óráig halasztani kell. Ha a műtét nem halasztható, fokozott vérzésveszélyre lehet számítani. A vérzésveszélyt és a beavatkozás sürgősségét mérlegelni kell egymással szemben.

Elektív műtét

Ha lehetséges, a készítményt az invazív vagy műtéti beavatkozás előtt legalább 24 órával le kell állítani. Nagyobb vérzésveszély vagy nagy műtét esetén, amikor teljes hemosztázisra lehet szükség, mérlegelni lehet a készítmény 2–4 nappal a műtét előtt történő leállítását. A leállításra vonatkozó szabályokat lásd a 2. táblázatban.

2. táblázat: Leállítási szabályok invazív vagy műtéti beavatkozások előtt

Vesefunkció (CrCL ml/perc)	Becsült felezési idő (óra)	A dabigatrán leállítása az elektív műtét előtt	
		Nagy vérzés- veszély vagy major műtét	Átlagos kockázat
≥80	~13	2 nappal előtte	24 órával előtte
≥50 – <80	~15	2-3 nappal előtte	1-2 nappal előtte
≥30 – <50	~18	4 nappal előtte	2-3 nappal előtte (>48 óra)

Spinalis anaesthesia/epiduralis anaesthesia/lumbalpunctio

A spinalis vagy epiduralis haematoma veszélye fokozott lehet traumás vagy ismételt punctio, valamint epiduralis kanülök tartós alkalmazása esetén.

A kanül eltávolítása után legalább 2 órának kell eltelnie a készítmény első dózísának beadásáig. Ezeknél a betegeknél gyakran kell ellenőrizni a spinalis vagy epiduralis haematoma neurológiai jeleit és tüneteit.

ALVADÁSI VIZSGÁLATOK ÉS ÉRTELMEZÉSÜK

A kezelés nem igényel rutin klinikai monitorozást.^{3,4}

Túladagolás gyanúja esetén, vagy ha a dabigatránnal kezelt beteg a sürgősségi osztályra kerül, vagy műtét előtt áll, tanácsos az alvadási státusz felmérése.

- **Nemzetközi normalizált idő (INR)**

Az INR mérése a dabigatránt kapó betegeknek nem megbízható, és végzése nem javasolt.

- **Aktivált parciális tromboplasztin idő (aPTT)**

Az aPTT vizsgálat az alvadási státusz megközelítő felmérésére alkalmas, de az antikoaguláns hatás pontos mennyiségi meghatározására nem.

- **Hígított trombin idő (dTT), trombin idő (TT), ekarin alvadási idő (ECT)**

Szoros korreláció van a plazma dabigatrán-koncentráció és az antikoaguláns hatás között.^{1,2} A dabigatrán plazmakoncentráció kvantitatív meghatározására számos, a dTT mérésén alapuló, dabigatránnal kalibrált tesztet fejlesztettek ki.⁵⁻⁸ Ha **a következő adag bevétele előtt a dabigatrán plazmakoncentráció > 67 ng/ml**, ez fokozott vérzéskockázatot jelenthet.¹

A normál dTT érték azt jelenti, hogy a dabigatránnak nincs klinikailag releváns antikoaguláns hatása. A TT és ECT klinikailag hasznos információt szolgáltat, de ezek a vizsgálatok nem standardizáltak.

3. táblázat: A véralvadási vizsgálatok mélyponti (vagyis a következő gyógyszerdózis bevétele előtti) küszöbértékei, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek.

Figyelem! A műtétet követő első 2-3 napban a mérések fals pozitív eredményt adhatnak.^{2,3}

Vizsgálat (mélyponti érték)	
dTT (ng/ml)	> 67
ECT (a normálérték felső határának x-szerese)	nincs adat*
aPTT (a normálérték felső határának x-szerese)	> 1,3
INR	Nem szabad végezni

*Az ekarin alvadási időt (ECT) nem mérték a vénás tromboembóliás események megelőzése miatt napi egyszer 220 mg-os dózissal kezelt csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtétén átesett betegeknél.

Idő kérdése: Az antikoaguláns paraméterek függenek attól, hogy az utolsó dózis bevitelének időpontjához képest mikor történt a mintavétel. A készítmény bevitelét követően 2 órával levett vérminta (csúcskoncentráció ideje) más (magasabb) eredményt ad minden alvadási vizsgálat esetén, mint az ugyanazon dózis bevitelét követően 20–28 órával levett vérminta (mélyponti szint).

TÚLADAGOLÁS^{1,2}

Túladagolás gyanúja esetén alvadási vizsgálat segíthet meghatározni az alvadási státuszt. A túlzott alvadásgátlás a dabigatrán-kezelés megszakítását teheti szükségessé. Mivel a dabigatrán főleg a vesén keresztül választódik ki, fenn kell tartani a megfelelő diuresist. Mivel fehérjekötődése alacsony, a dabigatrán dializálható; csak korlátozott

klinikai tapasztalat áll rendelkezésre e lehetőség használhatóságával kapcsolatban a klinikai vizsgálatokban. A készítmény túladagolása vérzéshez vezethet. Vérzéses szövődmény esetén a kezelést le kell állítani és meg kell keresni a vérzésforrást (lásd A vérzéses szövődmények kezelése). Mérlegelhetők az általános szupportív intézkedések, például az aktív szén alkalmazása a dabigatrán felszívódásának csökkentésére.

A VÉRZÉSES SZÖVŐDMÉNYEK KEZELÉSE^{1,2,9}

Azokban az esetekben, amikor a készítmény antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztésére van szükség (életveszélyes vagy nem kontrollálható vérzések, vagy akut műtét/sürgős beavatkozás), specifikus antidótum (PRAXBIND, idarucizumab) áll rendelkezésre.

A klinikai állapotnak megfelelő standard kezeléseket, pl. sebészi hemosztázis és vérpótlás, kell végezni. Mérlegelni kell a friss teljes vér, friss fagyasztott plazma és/vagy thrombocytákoncentrátum adását thrombocytopenia, illetve hosszú hatású thrombocytáellenes gyógyszerek alkalmazását követő esetekben.

Alvadási faktor koncentrátumok (aktivált, vagy nem aktivált), vagy rekombináns VIIa faktor adása jöhet még számításba. Azonban a klinikai adatok korlátozottak.

BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA ÉS TANÁCSADÁS

A betegfigyelmeztető kártyát a készítmény csomagolása tartalmazza. A betegeknek meg kell mondani, hogy a betegfigyelmeztető kártyát mindig hordják maguknál és mutassák meg a gondozásukat végző egészségügyi szakembereknek. A betegek figyelmét fel kell hívni az adagolás betartásának fontosságára, valamint a vérzés jeleire, és hogy mikor kell orvoshoz fordulniuk.

Mondja meg a betegnek, hogy informálja kezelőorvosát minden gyógyszeréről, amelyet jelenleg szed, vagy a dabigatránt megelőzően szedett. Ha műtéti vagy invazív beavatkozást kell elvégezni, a betegnek tájékoztatnia kell a kezelőorvost a beavatkozást megelőző dabigatrán kezelésről.

MELLÉKHATÁSOK JELENTÉSE

Amennyiben a készítmény alkalmazása során bármilyen mellékhatásról tudomást szerez, kérjük, azonnal jelentse: az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (OGYÉI) a www.ogyei.gov.hu honlapon található online mellékhatás-bejelentő felületen keresztül, vagy a honlapról letölthető mellékhatás-bejelentő lapon, amelyet visszaküldhet e-mailben (adr.box@ogyei.gov.hu), levélben (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, 1372 Budapest, Pf. 450) vagy faxon (+36-1-886-9472);

vagy bármilyen nem-kívánatos eseményt elküldhet a Boehringer Ingelheim International GmbH alábbi elérhetőségeire: pv_local_hungary@boehringer-ingelheim.com; telefonszám: +36-1-299-8900; fax szám: +36-1-299-8901

Kérjük, segítse munkánkat azáltal, hogy mellékhatás-bejelentését csak egy helyre juttatja el, vagy az OGYÉI-nak, vagy a Boehringer Ingelheim International GmbH felé. Bejelentése így is hozzáférhető lesz az összes érintett számára, hiszen mind a gyógyszerügyi hatóságnak, mind a gyógyszercégnek kötelessége egymást tájékoztatnia a hozzá beérkező mellékhatás-bejelentésekről.

A mellékhatások és nem-kívánatos események definícióját az alábbiakban foglaltuk össze:

Mellékhatás: a gyógyszerek által kiváltott káros és nem kívánt hatás. Mellékhatásnak minősülnek a gyógyszerek szokásos adagolása során a forgalomba hozatali engedély szerinti alkalmazásból eredő káros és nem kívánt hatásokon kívül a gyógyszerelési hibából, valamint a forgalomba hozatali engedélyben nem szereplő felhasználásból eredő káros, nem kívánt hatások is, beleértve a gyógyszer helytelen használatát és az azzal való visszaélést.

Nemkívánatos esemény: a beteg egészségi állapotában bekövetkezett kedvezőtlen változás az adott gyógyszerkészítmény alkalmazása során, amely nem áll szűkszerűen ok-okozati összefüggésben az alkalmazott kezeléssel. Nemkívánatos esemény lehet bármilyen kedvezőtlen és nem várt vizsgálati eredmény (pl.: kóros laboratórium eltérések vagy kóros képalkotó diagnosztikai leletek), tünet, vagy betegség, illetve az alapbetegség fellángolása, amely időben összefügg a gyógyszer alkalmazásával, függetlenül attól, hogy feltételeznek-e ok-okozati összefüggést a gyógyszerrel, vagy sem.

Hivatkozások:

1. Alkalmazási előírás (<http://www.ema.europa.eu> vagy www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis).
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 (Technoclone GmbH, Vienna, Austria) <http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) <http://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. NEJM 2015;373: 511–520.



A PRADAXA® a Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG bejegyzett védjegye és csak engedéllyel használható.