

VODIČ ZA PROPISIVANJE LEKA PRADAXA® (dabigatraneteksilat) U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI



Boehringer
Ingelheim

Datum revizije teksta:
April, 2024.

Za potpune informacije molimo da
pročitajte Sažetak karakteristika
leka Pradaxa® (SmPC)¹.

Verzija br. 1

Ovaj vodič daje preporuke
za primenu leka Pradaxa® u
pedijatrijskoj populaciji kako bi
se rizik od krvarenja sveo na
minimum

- Indikacije
- Kontraindikacije
- Doziranje
- Posebne grupe pacijenata sa potencijalno većim rizikom od krvarenja
- Perioperativno zbrinjavanje
- Testovi koagulacije i njihovo tumačenje
- Predoziranje
- Zbrinjavanje komplikacija krvarenja
- *Pradaxa® Kartica za pacijenta sa upozorenjima* i savetovanje
- Reference

Vodič za propisivanje leka Pradaxa
dostupan je u elektronskoj formi
i na sajtu CInMED-a, u okviru
podnaslova Farmakovigilanca –
Mjere minimizacije rizika.
[https://cinmed.me/
farmakovigilanca/mjere-
minimizacije-rizika/](https://cinmed.me/farmakovigilanca/mjere-minimizacije-rizika/)

Indikacije

- Terapija venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 8 godina ili starijih.

Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka
- Vrednost eGFR < 50 mL/min/1,73 m²
- Aktivno klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje. Ovo može da se odnosi na:
 - trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju
 - prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja
 - nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine
 - nedavni hirurški zahvati na mozgu, kičmenoj moždini ili očima
 - nedavnu intrakranijalnu hemoragiju
 - prisustvo ezofagealnih variksa ili sumnja na njih
 - arteriovenske malformacije
 - vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istovremena terapija ma kojim drugim antikoagulansom npr.:
 - nefrakcionisani heparin (NFH)
 - heparini niske molekulske težine (enoksaparin, dalteparin itd.)
 - derivati heparina (fondaparinuks itd.)
 - oralni antikoagulansi (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, itd.)izuzev u specifičnim okolnostima. To su prelazak sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju ili kada se NFH primenjuje u dozi koja je neophodna za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera.

- Oštećenje ili oboljenje jetre za koje se smatra da ima uticaj na preživljavanje pacijenta
- Istovremena primena sa sledećim snažnim P-gp inhibitorima: sistemski primenjenim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir.
- Prisustvo veštačkih srčanih zalistaka kod kojih je neophodna antikoagulantna terapija

Doziranje¹

Lek Pradaxa[®] potrebno je uzimati dvaput dnevno, jednu dozu ujutro i jednu dozu uveče, približno u isto vreme svakog dana. Potrebno je da interval doziranja bude što je moguće približnji intervalu od 12 sati.

Pradaxa[®] 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsule

Pradaxa[®] kapsule, se mogu primeniti kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 8 godina ili starijih koji mogu progutati cele kapsule.

Preporučena doza se zasniva na telesnoj masi i životnoj dobi pacijenta, kao što je prikazano u tabeli 1.

U skladu sa napredovanjem terapije potrebno je prilagoditi dozu prema telesnoj masi i starosnoj dobi. Za kombinacije telesne mase i starosne dobi koje nisu navedene u tabeli doziranja, ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Tabela 1: Jednokratne i ukupne dnevne doze leka Pradaxa® u miligramima (mg) po telesnoj masi pacijenta u kilogramima (kg) i njegovoj starosnoj dobi u godinama

Kombinacija telesna masa/ starosna dob		Jednokratna doza u mg	Ukupna dnevna doza u mg
Telesna masa u kg	Starosna dob u godinama		
11 do < 13	8 do < 9	75	150
13 do < 16	8 do < 11	110	220
16 do < 21	8 do < 14	110	220
21 do < 26	8 do < 16	150	300
26 do < 31	8 do < 18	150	300
31 do < 41	8 do < 18	185	370
41 do < 51	8 do < 18	220	440
51 do < 61	8 do < 18	260	520
61 do < 71	8 do < 18	300	600
71 do < 81	8 do < 18	300	600
> 81	10 do < 18	300	600

Jednokratne doze za koje su potrebne kombinacije više od jedne kapsule:

300 mg: dve kapsule od 150 mg ili

četiri kapsule od 75 mg

260 mg: jedna kapsula od 110 mg plus jedna kapsula od 150 mg ili

jedna kapsula od 110 mg plus dve kapsule od 75 mg

220 mg: dve kapsule od 110 mg

185 mg: jedna kapsula od 75 mg plus jedna kapsula od 110 mg

150 mg: jedna kapsula od 150 mg ili dve kapsule od 75 mg

Trajanje primene

Trajanje terapije se mora prilagoditi individualnim potrebama na osnovu procene odnosa koristi i rizika:

Preporuke za procenu bubrežne funkcije

- Pre započinjanja terapije lekom Pradaxa[®] potrebno je odrediti procenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR) primenom Schwartz-ove formule (proveriti u nadležnoj laboratoriji koja se metoda koristi za procenu kreatinina).
- Terapija lekom Pradaxa[®] kod pacijenata sa eGFR < 50 mL/min/1,73 m² je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).
- Pacijenti sa eGFR ≥ 50 mL/min/1,73 m² potrebno je da primaju dozu prema tabeli 1. za doziranje.

Promena terapije

Prelaz sa terapije lekom Pradaxa[®] na parenteralni antikoagulans

Preporučuje se da se sačeka 12 sati od uzimanja poslednje doze pre prelaza sa leka Pradaxa[®] na parenteralni antikoagulans.

Prelaz sa parenteralnog antikoagulansa na lek Pradaxa[®]

Prekinuti terapiju sa parenteralnim antikoagulansom i započeti terapiju sa lekom Pradaxa[®] 0-2 sata pre vremena kada bi trebalo dati sledeću dozu druge terapije, ili u trenutku obustave u slučaju kontinuirane terapije (npr. intravenski nefrakcionisani heparin (NFH)).

Prelazak sa terapije lekom Pradaxa[®] na antagoniste vitamina K (engl. vitamin K antagonists, VKA):

Pacijenti bi trebalo da započnu terapiju sa VKA 3 dana pre prekida primene leka Pradaxa[®].

Budući da lek Pradaxa[®] može uticati na vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalised ratio*, INR), INR će

bolje odražavati dejstvo VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primene leka Pradaxa®. Do tada, potreban je oprez u interpretaciji INR vrednosti.

Prelazak sa terapije VKA na lek Pradaxa®

Primena VKA treba da se obustavi. Dabigatraneteksilat se može davati čim INR dostigne vrednost $< 2,0$.

Način primene

Pradaxa® 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsule

Pradaxa® kapsule su namenjene za oralnu primenu.

- Kapsule se mogu uzeti sa hranom ili bez nje. Pradaxa® kapsule treba da se progutaju kao cele sa dovoljnom količinom vode, kako bi se omogućilo da lakše dospeju do želuca.
- Ne lomiti, ne žvakati kapsulu i ne prazniti pelete iz kapsule, jer to može da poveća rizik od krvarenja.

Posebne grupe pacijenata sa potencijalno većim rizikom od krvarenja

Pacijente sa povećanim rizikom od krvarenja (videti Tabelu 2) treba pažljivo pratiti zbog znakova ili simptoma krvarenja ili anemije, posebno ako postoje udruženi faktori rizika. Neuobičajen pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog pritiska zahteva nalaženje mesta krvarenja. Kada se pojavi klinički relevantno krvarenje, terapiju bi trebalo prekinuti. Za više informacija videti odeljak „Testovi koagulacije i njihovo tumačenje”.

Nije ustanovljena efikasnost i bezbednost specifičnog antagoniste (Praxbind®, idarucizumab) kod pedijatrijskih pacijenata. Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom.

Tabela 2: Faktori rizika koji mogu da povećaju rizik od hemoragije

Faktori koji povećavaju nivoe dabigatrana u plazmi	<ul style="list-style-type: none">• Snažni P-gp[†] inhibitori (videti odeljak Kontraindikacije)• Istovremena primena blagih do umerenih P-gp inhibitora (npr. amjodaron, verapamil, hinidin i tikagrelor)
Farmakodinamske interakcije	<ul style="list-style-type: none">• Acetilsalicilna kiselina i drugi inhibitori agregacije trombocita kao što je klopidogrel• NSAIL[†]• SSRI ili SNRI[†]• Ostali lekovi koji mogu negativno uticati na hemostazu
Bolesti / procedure sa posebnim rizikom od krvarenja	<ul style="list-style-type: none">• Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije• Trombocitopenija ili funkcionalni trombocitni deficit• Ezofagitis, gastritis ili gastroezofagealni refluks• Skorija biopsija ili teža trauma• Bakterijski endokarditis

[†] P-gp: P-glikoprotein; NSAIL: nesteroidni antiinflamatorni lekovi; SSRI: selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina; SNRI-i: selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina.

Perioperativno zbrinjavanje

Hirurški zahvati i intervencije

Pacijenti koji primaju lek Pradaxa[®] i podvrgavaju se hirurškim ili drugim invazivnim procedurama su u povećanom riziku od krvarenja. Stoga hirurške intervencije mogu da uslove privremenu obustavu leka Pradaxa[®]. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom klirens dabigatrana može da potraje duže, što treba uzeti u obzir pre svake procedure.

<i>Hitni hirurški zahvati ili hitne procedure</i>	Primenu leka Pradaxa® potrebno je privremeno prekinuti. Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom. Prekid terapije dabigatranom izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti.
<i>Subakutni hirurški zahvat/intervencije</i>	Primenu leka Pradaxa® potrebno je privremeno prekinuti. Hirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnost, odložiti za najmanje 12 sati nakon poslednje doze. Ako se hirurški zahvat ne može odložiti, rizik od krvarenja može bit povećan. Potrebno je proceniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.
<i>Elektivni hirurški zahvat</i>	Ukoliko postoji mogućnost, primenu leka Pradaxa® je potrebno prekinuti najmanje 24 časa pre invazivnih ili hirurških postupaka. Kod pacijenata s povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog hirurškog zahvata u kome može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite prekid primene dabigatraneteksilata 2 - 4 dana pre hirurškog zahvata.

Pravila za obustavu terapije pre invazivnih ili hirurških procedura za pedijatrijske pacijente.

Bubrežna funkcija (eGFR u mL/min/1,73 m ²)	Primenu dabigatrana treba prekinuti pre elektivne hirurške procedure
> 80	24 sata pre
50 - 80	2 dana pre
<50	Pacijenti nisu bili ispitani (videti odeljak Kontraindikacije).

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može da bude povećan u slučajevima traumatske ili ponavljane punkcije i produžene upotrebe epiduralnih katetera. Posle uklanjanja katetera potrebno je da prođe interval od najmanje 2 sata pre davanja prve doze leka Pradaxa®. Ovi pacijenti iziskuju čestu opservaciju kako bi se prepoznali neurološki znaci i simptomi spinalnog ili epiduralnog hematoma.

Testovi koagulacije i njihovo tumačenje

Terapija lekom Pradaxa® ne zahteva rutinsko kliničko praćenje^{3,4}.

Merenje antikoagulantnog efekta dabigatrana može da bude od koristi da se detektuje preterano velika izloženost dabigatranu ukoliko postoje dodatni faktori rizika.

- Test za internacionalni normalizovani odnos (INR) je nepouzdan kod pacijenata koji primaju lek Pradaxa® i prijavljivana su lažno-pozitivna povećanja INR vrednosti. Zbog toga INR ne treba raditi.
- Razblaženo trombinsko vreme (engl. *diluted thrombin time*, dTT), ekarinsko vreme koagulacije (engl. *ecarin clotting time*, ECT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *activated partial thromboplastin time*, aPTT) mogu da obezbede korisne informacije, ali i njihove rezultate treba tumačiti sa oprezom zbog varijabilnosti između testova.

Vreme uzimanja: Antikoagulantni parametri zavise od vremena kada je uzet uzorak krvi u odnosu na vreme kada je uzeta prethodna doza leka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon primene leka Pradaxa® (maksimalna koncentracija) imaće različit (viši) rezultat u svim testovima koagulacije u odnosu na uzorak krvi uzet 10-16 sati (vrednosti pri kraju doziranja) nakon primene iste doze leka.

Predoziranje^{3,2}

Prekomerna inhibicija koagulacije može da zahteva prekid terapije lekom Pradaxa®. S obzirom da se dabigatran uglavnom izlučuje putem bubrega, mora se održavati adekvatna diureza. Kako je vezivanje za proteine plazme slabo, dabigatran se može ukloniti dijalizom; međutim, kliničko iskustvo kod odraslih koje bi pokazalo korist ovog pristupa u kliničkim studijama je ograničeno. Predoziranje lekom Pradaxa® može da dovede do krvarenja. U slučaju komplikacija povezanih sa krvarenjem, terapija mora da se prekine, a izvor krvarenja mora da se ispita (videti odeljak Zbrinjavanje komplikacija krvarenja).

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja^{1,2,5}

Nije ustanovljena efikasnost i bezbednost specifičnog antagoniste (Praxbind[®], idarucizumab) kod pedijatrijskih pacijenata. Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom.

U zavisnosti od kliničke situacije, potrebno je sprovesti odgovarajuću standardnu terapiju, kao što je hirurška hemostaza i nadoknada izgubljene krvi.

Pradaxa[®] Kartica za pacijenta sa upozorenjima i savetovanje

Kartica za pacijenta sa upozorenjima je Vašim pacijentima dostupna u pakovanju leka. Pacijenta ili negovatelja pedijatrijskog pacijenta treba uputiti da uvek nose sa sobom Karticu za pacijenta sa upozorenjima i da je pokažu prilikom kontakta sa zdravstvenim radnikom. Takođe ih je potrebno savetovati pregledom kartice za pacijenta sa upozorenjima.

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem Obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka koji je dostupan na internet stranici www.cinmed.me i slanjem:
 - Poštom (ili lično) na adresu: Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Bul. Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica
 - Faksom: +382 (20) 310 581
 - Telefonom: +382 (20) 310 280; +382 (20) 310 281; +382 (20) 310 580
 - elektronskom poštom na nezeljenadejstva@cinmed.me
- preko forme za online prijavu kojoj možete pristupiti klikom ili skeniranjem QR koda ispod.

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Pradaxa[®], Glosarij d.o.o., Vojislavljevića 76, Podgorica.



Reference:

1. Pradaxa[®], kapsula, tvrda, Sažetak karakteristika lijeka, Glosarij d.o.o., Vojislavljevića 76, Podgorica, Crna Gora
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. Pollack C *et al.* *NEJM* 2015; **373**: 511-20

Pradaxa[®] je zaštitni znak kompanije Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG, i može se koristiti samo sa odobrenjem.



Nosilac dozvole za lijek u Crnoj Gori:
GLOSARIJ d.o.o. Vojislavljevića 76, Podgorica, Crna Gora
tel: +382 20 642 495, fax: +382 20 642 496

Ukoliko Vam je potrebna medicinska informacija o leku kompanije Boehringer Ingelheim, molimo Vas pozovite navedeni kontakt telefon ili pošaljite e-mail na adresu medinfo@boehringer-ingelheim.com