

VODIČ ZA PROPISIVAČE LIJEKA PRADAXA (DABIGATRANETEKSLAT)

· u liječenju venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a)

· prevenciji rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka PRADAXA u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Preporuke koje se nalaze u ovom vodiču odnose se na primjenu PRADAXE samo u indikaciji liječenja venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti.

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

- Indikaciji
- Kontraindikacijama
- Doziranju
- Posebnim skupinama bolesnika koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja
- Perioperativnom zbrinjavanju
- 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

- Liječenje venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od trenutka kada dijete može progutati kašastu hranu do manje od 18 godina starosti.

Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari
- Vrijednost eGFR < 50 ml/min/1,73 m²
- 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 antikoagulantom, 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.
- Oštećenje ili bolest jetre uslijed koje se očekuje utjecaj na preživljenje
- Istodobno liječenje sljedećim jakim P-gp inhibitorima: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir
- Umjetni srčani zalisci koji zahtijevaju antikoagulacijsko liječenje

Doziranje¹

Kod prelaska između formulacija, možda će biti potrebno promijeniti propisanu dozu. Dozu navedenu u odgovarajućoj tablici za doziranje formulacije potrebno je propisati na temelju tjelesne težine i dobi djeteta.

PRADAXU je potrebno uzimati dvaput dnevno, jednu dozu ujutro i jednu dozu uvečer, približno u isto vrijeme svakog dana. Potrebno je da interval doziranja iznosi što je moguće bliže razdoblju od 12 sati.

PRADAXA 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsule

PRADAXA kapsule se mogu primijeniti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 godina ili više koji mogu progutati cijele kapsule. Preporučena doza se temelji na bolesnikovoj tjelesnoj težini i dobi kao što je prikazano u tablici 1. S napredovanjem liječenja potrebno je prilagoditi dozu sukladno tjelesnoj težini i dobi. Za kombinacije tjelesne težine i dobi koje nisu navedene u tablici doziranja, ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Tablica 1: Jednokratne i ukupne dnevne doze PRADAXA kapsula u miligramima (mg) po tjelesnoj težini bolesnika u kilogramima (kg) i njegovoj dobi u godinama

Kombinacija tjelesna težina/dob		Jednokratna doza u mg	Ukupna dnevna doza u mg
Tjelesna težina u kg	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: dvije 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 dvije kapsule od 75 mg
- 220 mg: dvije 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 dvije kapsule od 75 mg

PRADAXA 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg obložene granule

PRADAXA obložene granule se mogu primijeniti u djece u dobi manjoj od 12 godina, čim dijete može progutati mekanu hranu. Preporučena doza se temelji na bolesnikovoj tjelesnoj težini i dobi kao što je prikazano u tablicama 2 i 3. S napredovanjem liječenja potrebno je prilagoditi dozu sukladno tjelesnoj težini i dobi. Za kombinacije tjelesne težine i dobi koje nisu navedene u tablicama doziranja, ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Tablica 2: Jednokratne i ukupne dnevne doze PRADAXA obloženih granula u miligramima (mg) za bolesnike u dobi manjoj od 12 mjeseci. Doze ovise o tjelesnoj težini bolesnika u kilogramima (kg) i njegovoj dobi u mjesecima

Kombinacija tjelesna težina/dob		Jednokratna doza u mg	Ukupna dnevna doza u mg
Tjelesna težina u kg	Dob u MJESECIMA		
2,5 do < 3	4 do < 5	20	40
3 do < 4	3 do < 6	20	40
4 do < 5	1 do < 3	20	40
	3 do < 8	30	60
	8 do < 10	40	80
5 do < 7	0 do < 1	20	40
	1 do < 5	30	60
	5 do < 8	40	80
	8 do < 12	50	100
7 do < 9	3 do < 4	40	80
	4 do < 9	50	100
	9 do < 12	60	120
9 do < 11	5 do < 6	50	100
	6 do < 11	60	120
	11 do < 12	70	140
11 do < 13	8 do < 10	70	140
	10 do < 12	80	160
13 do < 16	10 do < 11	80	160
	11 do < 12	100	200

U nastavku su navedene prikladne kombinacije vrećica za postizanje jednokratnih doza preporučenih u tablici za doziranje. Moguće su druge kombinacije.

20 mg: jedna vrećica od 20 mg 60 mg: dvije vrećice od 30 mg

30 mg: jedna vrećica od 30 mg 70 mg: jedna vrećica od 30 mg plus jedna od 40 mg

40 mg: jedna vrećica od 40 mg 80 mg: dvije vrećice od 40 mg

50 mg: jedna vrećica od 50 mg 100 mg: dvije vrećice od 50 mg

Tablica 3: Jednokratne i ukupne dnevne doze PRADAXA obloženih granula u miligramima (mg) za bolesnike u dobi od 1 godine do manjoj od 12 godina. Doze ovise o tjelesnoj težini bolesnika u kilogramima (kg) i njegovoj dobi u godinama

Kombinacija tjelesna težina / dob		Jednokratna doza u mg	Ukupna dnevna doza u mg
Tjelesna težina u kg	Dob u GODINAMA		
5 do < 7	1 do < 2	50	100
7 do < 9	1 do < 2	60	120
	2 do < 4	70	140
9 do < 11	1 do < 1,5	70	140
	1,5 do < 7	80	160
11 do < 13	1 do < 1,5	80	160
	1,5 do < 2,5	100	200
	2,5 do < 9	110	220
13 do < 16	1 do < 1,5	100	200
	1,5 do < 2	110	220
	2 do < 12	140	280
16 do < 21	1 do < 2	110	220
	2 do < 12	140	280
21 do < 26	1,5 do < 2	140	280
	2 do < 12	180	360
26 do < 31	2,5 do < 12	180	360
31 do < 41	2,5 do < 12	220	440
41 do < 51	4 do < 12	260	520
51 do < 61	5 do < 12	300	600
61 do < 71	6 do < 12	300	600
71 do < 81	7 do < 12	300	600
> 81	10 do < 12	300	600

U nastavku su navedene prikladne kombinacije vrećica za postizanje jednokratnih doza preporučenih u tablici za doziranje. Moguće su druge kombinacije.

50 mg: jedna vrećica od 50 mg 140 mg: jedna vrećica od 30 mg plus jedna od 110 mg

60 mg: dvije vrećice od 30 mg 180 mg: jedna vrećica od 30 mg plus jedna od 150 mg

70 mg: jedna vrećica od 30 mg plus jedna od 40 mg 220 mg: dvije vrećice od 110 mg

80 mg: dvije vrećice od 40 mg 260 mg: jedna vrećica od 110 mg plus jedna od 150 mg

100 mg: dvije vrećice od 50 mg 300 mg: dvije vrećice od 150 mg

110 mg: jedna vrećica od 110 mg

Trajanje primjene

Trajanje terapije se mora prilagoditi individualnim potrebama na temelju procjene omjera koristi i rizika.

Preporuke za mjerenje bubrežne funkcije

- Prije početka liječenja PRADAXOM, potrebno je odrediti procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR) primjenom Schwartzove formule (provjeriti u nadležnom laboratoriju koju metodu koriste za procjenu kreatinina).
- Liječenje PRADAXOM u bolesnika s eGFR < 50 ml/min/1,73 m² je kontraindicirano (vidjeti dio Kontraindikacije).
- Bolesnike s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² potrebno je liječiti dozom sukladno relevantnim tablicama doziranja gore (vidjeti tablice 1-3).

Prijelaz na drugi lijek

Prijelaz s PRADAXE na parenteralne antikoagulanse

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

Prijelaz s parenteralnih antikoagulansa na PRADAXU

Potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulansa 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)

Bolesnici moraju započeti primjenu VKA 3 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.

Način primjene

PRADAXA 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsule

PRADAXA kapsule su namijenjene 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 želuca
- Ne lomite, ne žvačite i ne praznite pelete iz kapsule jer može doći do povećanog rizika od krvarenja

PRADAXA 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg obložene granule

PRADAXA obložene granule su namijenjene za peroralnu primjenu.

Moraju se pažljivo slijediti upute za uporabu.

Posebne skupine bolesnika koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja

Bolesnike kod kojih postoji povećani rizik od krvarenja (vidjeti Tablicu 4) potrebno je pažljivo pratiti radi znakova ili simptoma krvarenja ili anemije, osobito u slučaju kombinacije više rizičnih faktora. Neobjašnjen pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog tlaka zahtijeva nalaženje mjesta krvarenja. Kada se pojavi klinički relevantno krvarenje, potrebno je prekinuti liječenje. Za više informacija vidjeti „Koagulacijski testovi i njihova interpretacija“.

Nije ustanovljena djelotvornost i sigurnost specifičnog antagonista (PRAXBIND, idarucizumab) u pedijatrijskih bolesnika. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran.

Tablica 4: Rizični faktori koji mogu povećati rizik od krvarenja

Faktori koji povisuju razinu dabigatrana u plazmi	<ul style="list-style-type: none">Istodobno liječenje s jakim inhibitorima P-gp[†] (vidjeti dio Kontraindikacije)Istodobna primjena blagih do umjerenih P-gp inhibitora (npr. amiodarona, verapamila, kinidina i tikagrelora)
Farmakodinamičke interakcije	<ul style="list-style-type: none">Acetilsalicilatna kiselina i drugi inhibitori agregacije trombocita poput klopidogrelaNesteroidni 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 koagulacijeTrombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocitaEzofagitis, gastritis i gastroezofagealni refluksNedavna biopsija, velika traumaBakterijski endokarditis

[†] P-gp: P-glikoprotein; NSAIL: nesteroidni protuupalni lijekovi; 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.

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

Hitni kirurški zahvati ili hitni postupci

Primjena PRADAXE se mora privremeno prekinuti. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran. Prekid terapije dabigatranom izlaže bolesnike riziku od tromboze od njihove osnovne bolesti.

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.

Elektivni kirurški zahvat

Ukoliko postoji mogućnost, primjenu PRADAXE je potrebno prekinuti najmanje 24 sata prije invazivnih ili kirurških postupaka. U bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog kirurškog zahvata, u kojem može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite prekid primjene dabigatraneteksilata 2 - 4 dana prije kirurškog zahvata. Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za pedijatrijske bolesnike:

Bubrežna funkcija (eGFR u ml/min/1,73 m ²)	Prekinuti primjenu dabigatrana prije elektivnog kirurškog zahvata
>80	24 sata prije
50 – 80	2 dana prije
<50	Ti bolesnici nisu bili ispitani (vidjeti dio Kontraindikacije).

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}.

Mjerenje antiokoagulacijskog učinka dabigatrana može biti korisno u otkrivanju previ-soke izloženosti dabigatranu u prisustvu dodatnih čimbenika rizika.

- INR test je nepouzdan za bolesnike na PRADAXI i prijavljivi su lažno pozitivni porasti INR-a. Stoga se INR test ne provodi.
- Razrijeđeno trombinsko vrijeme (engl. *diluted thrombin time*, dTT), ekarinsko vrijeme zgrušavanja (engl. *ecarin clotting time*, ECT) i aktivirano parcijalno trom-boplastično vrijeme (aPTV) mogu dati korisne podatke, ali rezultati se moraju interpretirati s oprezom zbog varijabilnosti između testova.

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 intervala doziranja) nakon unosa iste doze lijeka.

Predoziranje^{3,2}

Pretjerana antiokoagulacija može zahtijevati prekid liječenja PRADAXOM. S obzirom da se dabigatran izlučuje uglavnom putem bubrega, mora se održavati odgovarajuća diureza. S obzirom da je vezanje na proteine nisko, dabigatran se može dijalizirati; kliničko iskustvo u učincima dijalize u slučaju predoziranja 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).

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja^{1,2,5}

Djelotvornost i sigurnost specifičnog antagonista (PRAXBIND, idarucizumab), nije ustanovljena u pedijatrijskih bolesnika. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran.

Ovisno od kliničke situacije, potrebno je provesti suportivno liječenje, kao što je kirurška hemostaza i nadoknada volumena krvi.

Kartica sa upozorenjima za bolesnika i savjetovanje

Kartica sa upozorenjima za bolesnika dostupna je bolesnicima u pakiranju PRADAXE. Potrebno je savjetovati svojim bolesnicima ili njegovatelju pedijatrijskog bolesnika da stalno sa sobom imaju Karticu sa upozorenjima za bolesnika te da ju pokažu zdravstvenom osoblju. Također ih je potrebno savjetovati pregledom kartice s upozorenjima za bolesnika.

Prijavlivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OpeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

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. 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.



HALMED odobreno: 14.02.2024.
Ažurirano: veljača, 2024.
Verzija: 3.0

