

Ważna informacja o bezpieczeństwie leku zatwierdzona przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

PRADAXA[®] (dabigatran eteksylan)

PRZEWODNIK DLA LEKARZA PRZEPISUJĄCEGO LEK DO STOSOWANIA U DZIECI I MŁODZIEŻY

Niniejszy przewodnik zawiera zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego PRADAXA[®] u dzieci i młodzieży w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia

- Wskazania do stosowania
- Przeciwwskazania
- Dawkowanie
- Szczególne populacje pacjentów potencjalnie zagrożonych wysokim ryzykiem krwawienia
- Postępowanie okołooperacyjne
- Testy krzepliwości oraz interpretacja ich wyników
- Przedawkowanie
- Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych
- Karta ostrzegawcza dla pacjenta i porady dotyczące leku PRADAXA[®]
- Bibliografia

Niniejszy przewodnik dla lekarza przepisującego lek nie zastępuje Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla leku PRADAXA^{®1}.

NR 001-22-PAED

Aktualizacja Lipiec 2023 r.

SPIS TREŚCI

Wskazania do stosowania	3
Przeciwwskazania	3
Dawkowanie	4
Czas stosowania	7
Zalecenia w sprawie oceny czynności nerek	7
Zmiana leczenia	7
Sposób podawania	8
Szczególne populacje pacjentów potencjalnie zagrożonych wysokim ryzykiem krwawienia	8
Postępowanie okołooperacyjne	9
Testy krzepliwości oraz interpretacja ich wyników	10
Przedawkowanie	10
Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych	10
Karta ostrzegawcza dla pacjenta i porady dotyczące leku PRADAXA®	10
Bibliografia	11

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od momentu, gdy dziecko potrafi połykać miękkie pokarmy do wieku poniżej 18 lat.



PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- eGFR <50 ml/min/1,73 m²
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Mogą one obejmować:
 - owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego obecnie lub w przeszłości
 - nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia
 - niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego
 - niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny
 - niedawny krwotok śródczaszkowy
 - stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku
 - malformacje tętniczo-żyłne
 - tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np.
 - niefrakcjonowana heparyna (ang. UFH – *Unfractionated Heparin*)
 - heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna itp.)
 - pochodne heparyny (fondaparynuks itp.)
 - doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.)

z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Należą do nich zamiana terapii przeciwzakrzepowej, kiedy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych.
- Zaburzenia czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone z następującymi silnymi inhibitorami P-gp: stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem oraz lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir i pibrentaswir
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego

DAWKOWANIE¹

W przypadku zmiany postaci farmaceutycznej może zaistnieć konieczność zmiany przepisanej dawki. Dawkę podaną w odpowiedniej tabeli dawkowania danej postaci farmaceutycznej należy przepisać na podstawie masy ciała i wieku dziecka.

Produkt leczniczy PRADAXA® należy przyjmować dwa razy na dobę, jedną dawkę rano i jedną dawkę wieczorem, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Odstęp między dawkami powinien wynosić w miarę możliwości 12 godzin.

PRADAXA® 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsułki

Lek PRADAXA® w postaci kapsułek można stosować u dzieci w wieku 8 lat lub starszych, które potrafią połykać kapsułki w całości. Zalecana dawka zależy od masy ciała i wieku pacjenta zgodnie z tabelą 1. W trakcie leczenia dawkę należy dostosowywać do masy ciała i wieku. Dla zakresów masy ciała i wieku niewymienionych w tabeli dawkowania nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Tabela 1: Pojedyncze i całkowite dobowe dawki produktu leczniczego PRADAXA® w postaci kapsułek w miligramach (mg) w zależności od masy ciała pacjenta w kilogramach (kg) i wieku w latach

Zakresy masy ciała i wieku		Pojedyncza dawka w mg	Całkowita dawka dobowa w mg
Masa ciała w kg	Wiek w latach		
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

Dawki pojedyncze wymagające połączenia więcej niż jednej kapsułki:

- 300 mg: dwie kapsułki 150 mg lub cztery kapsułki 75 mg
- 260 mg: jedna kapsułka 110 mg i jedna kapsułka 150 mg lub jedna kapsułka 110 mg i dwie kapsułki 75 mg
- 220 mg: dwie kapsułki 110 mg
- 185 mg: jedna kapsułka 75 mg i jedna kapsułka 110 mg
- 150 mg: jedna kapsułka 150 mg lub dwie kapsułki 75 mg

PRADAXA® 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg granulat powlekany

Lek PRADAXA® w postaci granulatu powlekanego można stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, które są w stanie połączyć pokarmy o miękkiej konsystencji. Zalecana dawka zależy od masy ciała i wieku pacjenta zgodnie z tabelami 2 i 3. W trakcie leczenia dawkę należy dostosowywać do masy ciała i wieku. Dla zakresów masy ciała i wieku niewymienionych w tabelach dawkowania nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Tabela 2: Pojedyncze i całkowite dobowe dawki produktu leczniczego PRADAXA® w postaci granulatu powlekanego w miligramach (mg) dla pacjentów w wieku poniżej 12 miesięcy. Dawki zależą od masy ciała pacjenta w kilogramach (kg) i wieku w miesiącach.

Zakresy masy ciała i wieku		Pojedyncza dawka w mg	Całkowita dawka dobową w mg
Masa ciała w kg	Wiek w MIESIĄCACH		
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

Poniżej podano dogodnie kombinacje saşetek do uzyskania pojedynczych dawek zalecanych w tabeli dawkowania. Możliwe są inne kombinacje.

20 mg: jedna saşetka 20 mg

30 mg: jedna saşetka 30 mg

40 mg: jedna saşetka 40 mg

50 mg: jedna saşetka 50 mg

60 mg: dwie saşetki 30 mg

70 mg: jedna saşetka 30 mg i jedna saşetka 40 mg

80 mg: dwie saşetki 40 mg

100 mg: dwie saşetki 50 mg

Tabela 3: Pojedyncze i całkowite dobowe dawki produktu leczniczego PRADAXA® w postaci granulatów powlekanego w miligramach (mg) dla pacjentów w wieku od 1 roku do poniżej 12 lat. Dawki zależą od masy ciała pacjenta w kilogramach (kg) i wieku w latach.

Zakresy masy ciała i wieku		Pojedyncza dawka w mg	Całkowita dawka dobową w mg
Masa ciała w kg	Wiek w LATACH		
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

Poniżej podano dogodne połączenia saszetek do uzyskania pojedynczych dawek zalecanych w tabeli dawkowania. Możliwe są inne połączenia.

50 mg: jedna saszетка 50 mg

60 mg: dwie saszетки 30 mg

70 mg: jedna saszетка 30 mg i jedna saszетка 40 mg

80 mg: dwie saszетки 40 mg

100 mg: dwie saszетки 50 mg

110 mg: jedna saszетка 110 mg

140 mg: jedna saszетка 30 mg i jedna saszетка 110 mg

180 mg: jedna saszетка 30 mg i jedna saszетка 150 mg

220 mg: dwie saszетки 110 mg

260 mg: jedna saszетка 110 mg i jedna saszетка 150 mg

300 mg: dwie saszетки 150 mg



CZAS STOSOWANIA

Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie oceny stosunku korzyści i ryzyka.



ZALECENIA W SPRAWIE OCENY CZYNNOŚCI NEREK

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym PRADAXA® należy wyliczyć szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) na podstawie wzoru Schwartza (metodę stosowaną do oceny stężenia kreatyniny należy uzgodnić z lokalnym laboratorium).
- Leczenie produktem PRADAXA® u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR <50 ml/min/1,73 m² jest przeciwwskazane (patrz punkt „Przeciwwskazania”).
- Pacjentów ze wskaźnikiem eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² należy leczyć dawką zgodną z odpowiednią tabelą dawkowania powyżej (patrz tabele 1-3).



ZMIANA LECZENIA

Z produktu PRADAXA® na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Zaleca się odczekać 12 godzin po podaniu ostatniej dawki przed zmianą leczenia z produktu PRADAXA® na pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy.

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt PRADAXA®

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie produktu PRADAXA® od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następczej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (UFH).

Z produktu PRADAXA® na antagonistę witaminy K (VKA)

Pacjenci powinni rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem leczenia produktem PRADAXA®.

Ponieważ lek PRADAXA® może wpływać na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), INR lepiej odzwierciedla wpływ VKA dopiero po odstawieniu leku PRADAXA® na co najmniej 2 dni. Do tego czasu wartości INR należy interpretować ostrożnie.

Z leczenia VKA na produkt PRADAXA®

Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie leku PRADAXA® należy rozpocząć, jak tylko INR wyniesie <2,0.



SPOSÓB PODAWANIA

PRADAXA® 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsułki

Lek PRADAXA® kapsułki jest przeznaczony do podawania doustnego.

- Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. Lek PRADAXA® należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka.
- Nie należy przełamywać czy rozgryzać kapsułek ani wysypywać z nich peletek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

PRADAXA® 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg granulat powlekany

Lek PRADAXA® granulat powlekany jest przeznaczony do podawania doustnego.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji stosowania.



SZCZEGÓLNE POPULACJE PACJENTÓW POTENCJALNIE ZAGROŻONYCH WYSOKIM RYZYKIEM KRWAWIENIA

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz Tabela 4) należy ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia lub niedokrwistości, szczególnie w przypadku połączenia czynników ryzyka. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia należy przerwać leczenie. Dodatkowe informacje znajdują się w punkcie „Testy krzepliwości oraz interpretacja ich wyników”.

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania swoistego czynnika odwracającego (PRAXBIND, idarucyzumab) u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.

Tabela 4: Czynniki ryzyka mogące zwiększać ryzyko krwotoku

Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<ul style="list-style-type: none"> • Silne inhibitory P-gp[†] (patrz punkt „Przeciwwskazania”) • Jednoczesne stosowanie słabo do umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tilagrelor)
Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Kwas acetylosalicylowy i inne leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kłopidogrel • NLPZ[†] • SSRIs lub SNRIs[†] • Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę
Choroby/zabiegi o szczególnym ryzyku krwotoku	<ul style="list-style-type: none"> • Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości • Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi • Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy • Niedawna biopsja lub duży uraz • Bakteryjne zapalenie wsierdzia

[†] P-gp: P-glikoproteina; NLPZ: niesteroidowe leki przeciwzapalne; SSRIs: selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; SNRIs: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny.



POSTĘPOWANIE OKOŁOOPERACYJNE

Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Pacjenci leczeni lekiem PRADAXA® poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia lekiem PRADAXA®.

U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony. Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem.

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

Należy doraźnie przerwać stosowanie leku PRADAXA®. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy. Przerwanie leczenia dabigatranem naraża pacjentów na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową.

Zabiegi chirurgiczne/procedury inwazyjne w stanach podostrych

Należy doraźnie przerwać stosowanie leku PRADAXA®. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Planowe zabiegi chirurgiczne

W miarę możliwości stosowanie leku PRADAXA® należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi.

U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, w przypadku których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć przerwanie stosowania dabigatranu eteksyłanu na 2-4 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży:

Czynność nerek (eGFR w ml/min/1,73 m ²)	Należy przerwać stosowanie dabigatranu przed planowanym zabiegiem
>80	24 godz. przed
50-80	2 dni przed
<50	Nie przebadano tych pacjentów (patrz punkt „Przeciwwskazania”).

Znieczulenie rdzeniowe/ znieczulenie zewnątrzoponowe/ nakłucie lędźwiowe

Ryzyko krwinków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki leku PRADAXA®. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwinków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.



TESTY KRZEPLIWOŚCI ORAZ INTERPRETACJA ICH WYNIKÓW

Leczenie produktem PRADAXA® nie wymaga rutynowej kontroli klinicznej^{3,4}.

Pomiar działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem może dostarczyć informacji przydatnych do wykrycia nadmiernej ekspozycji na dabigatran przy występowaniu dodatkowych czynników ryzyka.

- Test INR nie daje wiarygodnych wyników u pacjentów otrzymujących lek PRADAXA® i zgłaszano przypadki uzyskania fałszywie podwyższonych wyników INR. Dlatego nie należy wykonywać testów INR.
- Czas trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (dTT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT) i czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT) mogą dostarczyć przydatnych informacji, jednak uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na zmienność wyników między badaniami.

Punkty czasowe dla pomiarów: Parametry przeciwzakrzepowe zależą od czasu pobrania próbki krwi w stosunku do czasu podania poprzedniej dawki. Próbkę krwi pobrana 2 godziny po przyjęciu leku PRADAXA® (~ najwyższe stężenie) wykaże różne (wyższe) wyniki wszystkich testów krzepnięcia w porównaniu z próbką krwi pobraną 10–16 godzin (poziom minimalny) po przyjęciu takiej samej dawki.



KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTA I PORADY DOTYCZĄCE LEKU PRADAXA®

Pacjent otrzyma Kartę ostrzegawczą dla pacjenta znajdującą się w opakowaniu leku PRADAXA®. Pacjenta lub opiekuna pacjenta pediatrycznego należy poinstruować, aby zawsze nosił przy sobie Kartę ostrzegawczą dla pacjenta i okazywał ją podczas wizyty u osób z personelu medycznego. Pacjenta lub opiekuna pacjenta pediatrycznego należy poinformować o konieczności zapoznania się z Kartą ostrzegawczą dla pacjenta.



PRZEDAWKOWANIE^{2,3}

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia produktem leczniczym PRADAXA®. Ponieważ dabigatran wydala się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Ze względu na niski stopień wiązania z białkami dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy, istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność tej metody w badaniach klinicznych. Przedawkowanie leku PRADAXA® może prowadzić do krwotoku. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia (patrz punkt „Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych”).



POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH^{1,2,5}

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania swojego czynnika odwracającego (PRAXBIND®, idarucyzumab) u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.

W zależności od sytuacji klinicznej należy zastosować odpowiednie standardowe leczenie, np. hemostazę chirurgiczną i uzupełnienie objętości krwi.

BIBLIOGRAFIA

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego PRADAXA®. Boehringer Ingelheim.
2. van Ryn J i wsp. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127.
3. Liesenfeld K-H i wsp. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 527–537.
4. Stangier J i wsp. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292-303.
5. Pollack C i wsp. *NEJM* 2015; 373: 511-20.

PRADAXA® to zastrzeżony znak towarowy firmy Boehringer Ingelheim Pharma GmbH i Co. KG, użytkowany na podstawie licencji.

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
tel.: (22) 699 0 699, fax: (22) 699 0 698
info.waw@boehringer-ingelheim.com

