

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Pradaxa[®]

(dabigatran-etexilát) tobolky

**DOPORUČENÍ PRO PŘEDEPISUJÍCÍ LÉKAŘE
PRO PEDIATRICKÉ POUŽITÍ**

Tato brožura uvádí doporučení pro užívání přípravku PRADAXA[®] u pediatrické populace za účelem minimalizace rizika krvácení.

OBSAH

INDIKACE	3
KONTRAINDIKACE	3
DÁVKOVÁNÍ	4
ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ S VYŠŠÍM RIZIKEM KRVÁCENÍ	10
PERIOPERAČNÍ LÉČBA	12
KOAGULAČNÍ TESTY A JEJICH INTERPRETACE	14
PŘEDÁVKOVÁNÍ	15
LÉČBA KRVÁCIVÝCH KOMPLIKACÍ	15
PRADAXA® INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA A DALŠÍ INFORMACE	15
REFERENCE	16

Tohoto doporučení pro předepisující lékaře nenahrazuje Souhrn údajů o přípravku (SPC)¹ přípravku PRADAXA®.

INDIKACE

- Léčba žilních tromboembolických příhod (VTE) a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů od narození do 18 let věku (ped. VTE).

KONTRAINDIKACE

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
 - eGFR < 50 ml/min/1,73 m²
 - Klinicky významné aktivní krvácení
 - Léze nebo stavy, ježliže jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. Mohou to být:
 - současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace
 - přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení
 - nedávné poranění mozku nebo páteře
 - nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka
 - nedávné intrakraniální krvácení
 - známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy
 - arteriovenózní malformace
 - cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie
 - Souběžná léčba jinými antikoagulancii, např.:
 - nefrakcionovaným heparinem (UFH)
 - nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.)
 - deriváty heparinu (fondaparinux apod.)
 - perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.)
- kromě zvláštních situací. Jedná se o převod na jinou antikoagulační léčbu, když je UFH podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru.
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
 - Souběžná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itrakonazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru
 - Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu.

DÁVKOVÁNÍ¹

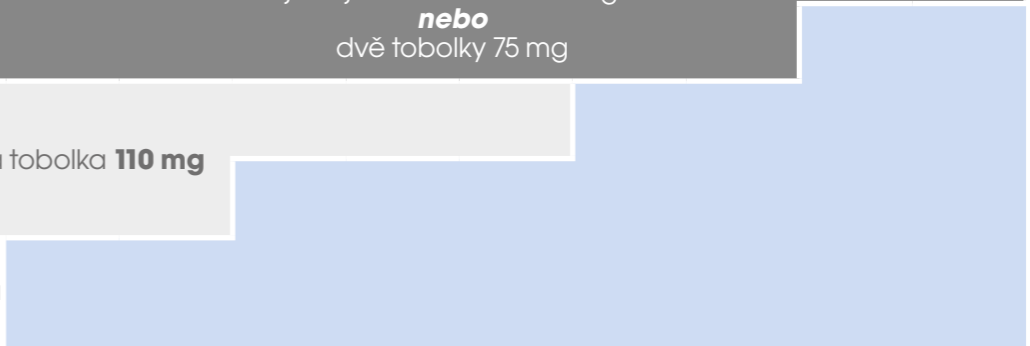

PRADAXA® 75mg, 110mg, 150mg tobolky

Tobolky přípravku PRADAXA® mohou užívat děti od 8 let věku, kteří jsou schopni spolknout tobolky vcelku podle následující dávkovací tabulky. V tabulce jsou uvedeny jednotlivé dávky, které se mají podávat dvakrát denně.



Doba použití

Trvání léčby je nutno stanovit individuálně na základě posouzení poměru přínosu a rizik.

		Věk v rocích																			
		8 až < 9	9 až < 10	10 až < 11	11 až < 12	12 až < 13	13 až < 14	14 až < 15	15 až < 16	16 až < 17	17 až < 18										
Tělesná hmotnost (kg)	> 81	300 mg jako dvě tobolky 150 mg <i>nebo</i> čtyři tobolky 75 mg																			
	71 až < 81																				
	61 až < 71																				
	51 až < 61	260 mg jako jedna tobolka 110 mg plus jedna tobolka 150 mg <i>nebo</i> jedna tobolka 110 mg plus dvě tobolky 75 mg																			
	41 až < 51	220 mg jako dvě tobolky 110 mg																			
	31 až < 41	185 mg jako jedna tobolka 75 mg plus jedna tobolka 110 mg																			
	26 až < 31	150 mg jako jedna tobolka 150 mg <i>nebo</i> dvě tobolky 75 mg																			
	21 až < 26																				
	16 až < 21											Jedna tobolka 110 mg									
	13 až < 16																				
11 až < 13	Jedna tobolka 75 mg																				

 To znamená, že nelze poskytnout doporučení pro dávkování.

Doporučení pro hodnocení funkce ledvin

- Před zahájením léčby přípravkem PRADAXA® má být odhadnuta odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) pomocí Schwartzova vzorce.
- U pacientů s eGFR < 50 ml/min/1,73 m² je léčba přípravkem PRADAXA® kontraindikována (viz bod „Kontraindikace“).
- Pacienti s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² mají být léčeni dávkou stanovenou podle příslušné dávkovací tabulky.

*** Schwartzův vzorec:**

eGFR (Schwartz) =

$$\frac{0,413 \times \text{výška (cm)}}{\text{sérový kreatinin (mg/100 ml)}}$$

Převod z obvyklých jednotek
na jednotky SI:Obvyklé jednotky **mg/100 ml**Převodový koeficient **88,4**Jednotky SI **μmol/l****PŘEVOD NA JINOU LÉČBU****Z léčby přípravkem PRADAXA® na parenterální antikoagulační léčbu**

S přechodem na parenterální antikoagulační léčbu se doporučuje vyčkat 12 hodin od podání poslední dávky přípravku PRADAXA®.

Poslední dávka
přípravku PRADAXA®

Počkat 12 hod.

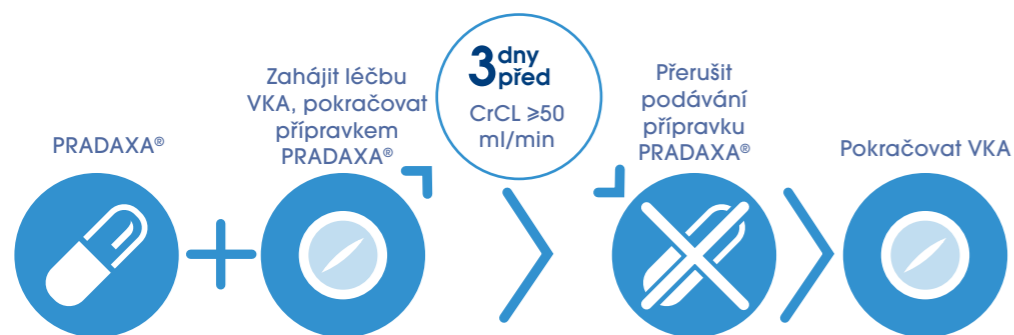
Zahájit léčbu injekčním
antikoagulanciem**Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu přípravkem PRADAXA®**

Podávání parenterálního antikoagulačního přípravku je třeba ukončit a začít podávat přípravek PRADAXA® 0-2 hodiny před časem, na který by připadala následující dávka alternativní léčby, nebo v době přerušení podávání v případě kontinuální léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem (UFH)).

Předchozí
léčba injekčním
antikoagulanciemZahájení podávání
přípravku Pradaxa® 0-2 hod.
před očekávaným podáním
injekčního antikoagulanciaNepodávat
očekávanou
dávku injekčního
antikoagulancia

Z léčby přípravkem PRADAXA® na antagonistu vitamínu K (VKA)

- U pacientů s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² se má zahájit léčba VKA 3 dny před vysazením přípravku PRADAXA®.
- Pacienti s eGFR < 50 ml/min/1,73 m² nebyli hodnoceni. Nelze poskytnout doporučení pro změnu léčby na VKA.



Protože přípravek PRADAXA® může ovlivnit mezinárodní normalizovaný poměr (INR), bude hodnota INR lépe odrážet účinek VKA teprve poté, co bylo podávání přípravku PRADAXA® zastaveno na dobu nejméně 2 dní. Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.

Z VKA na léčbu přípravkem PRADAXA®

Podávání VKA je nutno ukončit. Přípravek PRADAXA® lze podat, jakmile hodnota INR je $< 2,0$.



ZPŮSOB PODÁNÍ

Přípravek PRADAXA® tobolky je určen k perorálnímu podání.

- Tobolky mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla. Přípravek PRADAXA® je třeba polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody, aby se usnadnil transport tobolky do žaludku.
- Pacienti musí být poučeni, aby tobolku nelámali, nekousali ani nevysypávali obsah tobolky, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.



ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ S VYŠŠÍM RIZIKEM KRVÁCENÍ

Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz Tabulka 1) mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjevují známky či příznaky krvácení nebo anémie, zejména pokud se rizikové faktory kombinují. Neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku má vést k hledání zdroje krvácení. Pokud se objeví klinicky významné krvácení, léčbu je třeba přerušit. Další informace viz bod „Koagulační testy a jejich interpretace“.

Účinnost a bezpečnost specifického reverzního přípravku (PRAXBIND®, idarucizumab), nebyly u pediatrických pacientů stanoveny. Dabigatran lze odstranit hemodialýzou. U dospělých pacientů jsou dalšími možnostmi čerstvá plná krev nebo čerstvě zmrazená plazma, koncentrát koagulačních faktorů (aktivovaných či neaktivovaných), rekombinantní faktor VIIa nebo trombocytární koncentráty.

Tabulka 1: Rizikové faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení

Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<ul style="list-style-type: none"> • silné inhibitory P-gp (viz bod „Kontraindikace“) • současné podávání slabých až středně silných inhibitorů P-gp (např. amiodaron, verapamil, chinidin a tikagrelor) • současné podávání inhibitorů P-gp nebylo u pediatrických pacientů zkoumáno, ale může zvýšit riziko krvácení
Farmakodynamické interakce	<ul style="list-style-type: none"> • kyselina acetylsalicylová a další inhibitory agregace trombocytů, jako je klopidogrel • NSAID • SSRI nebo SNRI* • jiné léčivé přípravky, jež mohou ovlivnit hemostázu
Onemocnění/výkony, u nichž je riziko krvácení zvýšené	<ul style="list-style-type: none"> • vrozené nebo získané poruchy koagulace • trombocytopenie nebo poruchy funkce trombocytů • ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux • nedávná biopsie, závažné zranění • bakteriální endokarditida

* SSRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; SNRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu.

PERIOPERAČNÍ LÉČBA

Chirurgické a jiné výkony

Pacientům, kterým je podáván přípravek PRADAXA® a kteří podstupují chirurgické nebo jiné invazivní výkony, hrozí zvýšené riziko krvácení. Z tohoto důvodu může být nutné přípravek PRADAXA® před chirurgickými výkony dočasně vysadit.

Clearance dabigatranu u pacientů s insuficiencí ledvin může trvat déle. To je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv výkonem.

Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony

Podávání přípravku PRADAXA® je třeba dočasně ukončit. Dabigatran lze odstranit hemodialýzou. U dospělých pacientů jsou možnostmi k reverzi účinku čerstvá plná krev nebo čerstvě zmrazená plazma, koncentrát koagulačních faktorů (aktivovaných či neaktivovaných), rekombinantní faktor VIIa nebo trombocytární koncentráty.

Reverze antikoagulačního účinku dabigatranu vystavuje pacienty riziku trombózy, které vyplývá z jejich základního onemocnění.

Subakutní operace/výkony

Podávání přípravku PRADAXA® je třeba dočasně ukončit. Pokud je to možné, mají být operace či výkony odloženy po dobu nejméně 12 hodin od podání poslední dávky. Jestliže operaci nelze odložit, riziko krvácení může být zvýšené. Toto riziko krvácení je nutno zvažovat oproti naléhavosti výkonu.

Elektivní chirurgické výkony

Pokud je to možné, je třeba podávání přípravku PRADAXA® přerušit nejméně 24 hodin před chirurgickým nebo invazivním výkonem.

Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u pediatrických pacientů:

Funkce ledvin (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Vysazení dabigatranu před elektivním chirurgickým výkonem
> 80	24 hodin před
50 – 80	2 dny před
< 50	Tito pacienti nebyli zkoumáni (viz bod „Kontraindikace“).

Spinální anestezie/epidurální anestezie/lumbální punkce

Riziko vývoje spinálního nebo epidurálního hematomu může být zvýšeno v případě traumatické nebo opakované punkce a při dlouhodobém používání epidurálních katétrů. Po odstranění katétru je nutný nejméně dvouhodinový interval před podáním první dávky přípravku PRADAXA®. Tyto pacienty je nutno často sledovat, zda se u nich nerozvíjí neurologické známky a příznaky spinálního nebo epidurálního hematomu.

KOAGULAČNÍ TESTY A JEJICH INTERPRETACE

Během léčby přípravkem PRADAXA® není nutné rutinní klinické monitorování.^{3,4}

V případech podezření na předávkování nebo u pacientů léčených přípravkem PRADAXA®, kteří vyhledají akutní lékařské ošetření nebo před operací, může být vhodné ověřit stav koagulace pacienta.

- Test INR je u pacientů léčených přípravkem PRADAXA® nespolehlivý a byla hlášena falešně pozitivní zvýšení INR. Proto nemá být test INR prováděn.

- K odhalení nadměrné aktivity dabigatranu jsou k dispozici testy antikoagulační aktivity jako je trombinový čas (TT), ecarinový koagulační čas (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT).
- Antikoagulace související s dabigatranem může být stanovena testy ECT nebo TT. Jelikož je test trombinového času (TT) na dabigatran velmi citlivý, byla v klinických hodnoceních s pediatrickými pacienty antikoagulační aktivita hodnocena diluovaným trombinovým časem (dTT), což je i preferovaná metoda.
- Prahové hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough) u pediatrických pacientů, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení, nejsou známy

Časový bod: Parametry antikoagulace jsou závislé na okamžiku, kdy je odebrán vzorek krve a na tom, kdy byla užitá předchozí dávka antikoagulancia. Vzorek krve odebraný 2 hodiny po užití dávky přípravku PRADAXA® (= maximální hladina) bude mít odlišný výsledek (který bude vyšší) ve všech testech srážlivosti krve při srovnání s krevním vzorkem odebraným za 10–16 hodin (=minimální hladina) po užití stejné dávky léku.

PŘEDÁVKOVÁNÍ^{2,3}

Nadměrná antikoagulace si může vyžádat přerušení léčby přípravkem PRADAXA®. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza.

Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; u dospělých existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích. Předávkování přípravkem PRADAXA® může vést ke krvácení. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a vyšetřen zdroj krvácení (viz bod „Léčba krvácivých komplikací“). Ke snížení absorpce dabigatranu lze zvážit obecně podpůrná opatření jako perorální podávání aktivního uhlí.

LÉČBA KRVÁCIVÝCH KOMPLIKACÍ^{1,2,5}

Účinnost a bezpečnost specifického reverzního přípravku (PRAXBIND®, idarucizumab), nebyly u pediatrických pacientů stanoveny. Dabigatran lze odstranit hemodialýzou.

V závislosti na klinické situaci má být zajištěna vhodná standardní léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada krevního objemu. Je možné zvážit podání čerstvé plné krve, čerstvé mražené plazmy a/nebo koncentrátů trombocytů v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregační léčivé přípravky. Je možné zvážit podání koncentrátů koagulačních faktorů

(aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Klinická data jsou však velmi omezená.

PRADAXA® – INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA A DALŠÍ INFORMACE

Informační karta pro pacienta je součástí balení přípravku PRADAXA®, které Váš pacient dostane. Pacient nebo pečovatel o pediatrického pacienta by měl být informován, aby nosil Informační kartu pro pacienta stále u sebe a ukázal ji, pokud navštíví lékaře. Pacient nebo pečovatel o pediatrického pacienta by měl být poučen i o nutnosti dodržovat léčbu, o možných příznacích krvácení a kdy je třeba vyhledat lékařskou péči.

HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je:

Státní ústav pro kontrolu léčiv,
oddělení farmakovigilance,
Šrobárova 48, Praha 10, 100 41,
e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.



SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Aktuálně platný Souhrn údajů o přípravku lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci „Databáze léků“ na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

Tento edukační materiál je také k dispozici po načtení uvedeného QR kódu pomocí mobilního telefonu (smartphone).



Reference:

1. PRADAXA® Souhrn údajů o přípravku. 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 registrovaná ochranná známka společnosti Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG a je používána na základě licence.