

**ВОДИЧ ЗА ПРОПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОТ PRADAXA® (dabigatran etexilate )  
ЗА ПЕДИЈАТРИСКА УПОТРЕБА**

Овој водич дава препораки за употреба на лекот PRADAXA® кај педијатриска популација со цел да се минимизира ризикот од крварење

- Индикации
- Контраиндикации
- Дозирање
- Посебни популации на пациенти со потенцијално зголемен ризик од крварење
- Периоперативен згрижување
- Коагулациони тестови и нивно толкување
- Предозирање
- Згрижување на компликации од крварење
- PRADAXA® Картичка со предупредувања за пациентот и советување
- Референци

За целосни информации Ве молиме да го прочитате Збирен извештај за особините на лекот PRADAXA® (СПЦ)<sup>1</sup>.



## Индикации

Третман на венски тромбоемболични настани (ВТЕ) и спречување на повторливи ВТЕ кај педијатриски пациенти од моментот кога детето ќе може да голта мека храна до возраст помала од 18 години.

## Контраиндикации

- Пречувствителност кон активната супстанција или на било која од помошните супстанции на лекот
- Вредност на еГФР  $< 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$
- Активно клинички значајно крварење
- Лезија или состојба која се смета за значаен ризик фактор за поголемо крварење. Ова може да вклучува:
  - моментална или до неодамнешна гастроинтестинална улцерација,
  - присуство на малигни неоплазми со висок ризик од крварење,
  - неодамнешна повреда на мозокот или повреда на 'рбетниот мозок,
  - неодамнешна хируршка интервенција на мозокот, 'рбетниот мозок или офталмолошка операција,
  - неодамнешна интракранијална хеморагија,
  - присуство на езофагеални варикозитети или сомнеж за нивно постоење,
  - артериовенски малформации,
  - васкуларни анеуризми или големи интраспинални или интрацеребрални васкуларни абнормалности
- Истовремена терапија со други антикоагуланси пр.
  - нефракциониран хепарин,
  - нискомолекуларен хепарин (еноксапарин, далтепарин итн.),
  - деривати на хепарин (фондапаринукс итн.),
  - перорални антикоагуланси (варфарин, ривроксабан, аписксабан итн.)освен под одредени околности. Тоа е при промена од една на друга антикоагулантна терапија или кога UFH се дава во доза која е неопходна за одржување на проодноста на централниот венски или артериски катетер
- Хепатална инсуфициенција или заболување на хепарот кое се очекува да има влијание врз преживувањето на пациентот
- Истовремен третман со силни Р-гр инхибитори: системски кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедазон и фиксна комбинација глекапревир/пибрентасвир.
- Присуство на вештачки срцеви залистоци каде е потребна антикоагулантна терапија

## Дозирање<sup>1</sup>

Лекот PRADAXA<sup>®</sup> треба да се зема два пати на ден, една доза наутро и една доза навечер, приближно во исто време секој ден. Интервалот на дозирање треба да биде што е можно поблиску до 12 часа.

PRADAXA<sup>®</sup> 75 mg, 110 mg, 150 mg капсула, тврда

PRADAXA<sup>®</sup> капсулите може да се употребуваат кај педијатриски пациенти на возраст од 8 години или постари, кои може да прогутаат цела капсула.





Препорачаната доза се базира на тежината и возраста на пациентот како што е прикажано во табела 1. Дозата треба да се прилагоди според тежината и возраста како што напредува третманот. За комбинации на тежина и возраст кои не се наведени во табелата за дозирање, не може да се даде препорака за дозирање.

**Табела 1: Еднократна и вкупна дневна доза на PRADAXA® капсула во милиграми (mg) по тежина на пациентот во килограми (kg) и возраст на пациентот во години**

Комбинација на тежина / возраст		Еднократна доза во mg	Вкупна дневна доза во mg
Тежина во kg	Возраст во години		
11 до < 13 kg	8 до < 9 години	75	150
13 до < 16 kg	8 до < 11 години	110	220
16 до < 21 kg	8 до < 14 години	110	220
21 до < 26 kg	8 до < 16 години	150	300
26 до < 31 kg	8 до < 18 години	150	300
31 до < 41 kg	8 до < 18 години	185	370
41 до < 51 kg	8 до < 18 години	220	440
51 до < 61 kg	8 до < 18 години	260	520
61 до < 71 kg	8 до < 18 години	300	600
71 до < 81 kg	8 до < 18 години	300	600
> 81 kg	10 до < 18 години	300	600

Еднократни дози за кои е потребна комбинација на повеќе од една капсула:

300 mg:

две капсули од 150 mg или четири капсули од 75 mg

260 mg:

една капсула од 110 mg плус една капсула од 150 mg или

една капсула од 110 mg плус две капсули од 75 mg

220 mg:

две капсули од 110 mg

185 mg:

една капсула од 75 mg плус една капсула од 110 mg

150 mg:

една капсула од 150 mg или две капсули од 75 mg

### Времетраење на употребата

Времетраењето на терапијата треба да биде индивидуално врз основа на проценката на односот корист и ризик.

### Препораки за проценка на бубрежната функција

- Пред започнување на терапијата потребно е да се одреди проценетата брзина на гломеруларна филтрација (eГФР) со примена на Schwartz-овата формула (да се провери во надлежаната лабораторија која метода се кориси за проценка на креатинин).
- Терапијата со лекот дабигатран етексилат кај педијатриски пациенти со eГФР < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> е контраиндицирана (види дел Контраиндикации).
- Пациентите со eГФР ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> треба да примаат доза според табела 1.

### Префрлање на друг лек

Преминување од терапија со лекот дабигатран етексилат на парентерален антикоагуланс:





Се препорачува да се чека 12 часа после последната доза, пред да се премине од лекот дабигатран етексилат е на парентерален антикоагуланс.

*Преминување од терапија со парентерален антикоагуланс на дабигатран етексилат :*  
Потребно е да се прекине примената на парентералниот антикоагуланс и да се започне со терапијата со лекот дабигатран етексилат 0-2 часа пред времето предвидено за следната доза од досегашната терапија или во моментот на прекин во случај на континуирана терапија (на пр. интравенски нефракциониран хепарин).

Преминување од терапија со лекот дабигатран етексилат на антагонисти на витамин К (англ. *vitamin K antagonists, VKA*):

Пациентот би требало да ја започне терапијата со VKA 3 дена пред прекилот на примената на лекот дабигатран етексилат .

Бидејќи дабигатран етексилат може да влијае на вредностите на интернационалниот нормализирачки сооднос (англ. *international normalised ratio, INR*), INR подобро ќе го покаже ефектот на VKA дури после најмалку 2 дена од прекилот на примената на лекот дабигатран етексилат етексилат. До тогаш, потребно е вредностите на INR да се толкуваат со претпазливост.

*Преминување од терапија со VKA на дабигатран етексилат :*

Примената на VKA треба да се прекине. Дабигатран етексилат може да се даде кога INR достигне вредност < 2,0.

### Начин на употреба

PRADAXA® 75 mg, 110 mg, 150 mg капсула, тврда

PRADAXA® капсулите се наменети за перорална употреба.

- Капсулата може да се зема со или без храна. PRADAXA® капсулата треба да се проголта цела, со чаша вода, со што ќе се осигура нејзиното доспевање до желудникот.
- Да не се крши, цвака или да се празнат пелетите од капсулата затоа што може да го зголеми ризикот од крварење.

### Посебни популации на пациенти со потенцијално зголемен ризик од крварење

Пациентите со зголемен ризик од крварење (види Табела 2) треба внимателно клинички да се мониторираат (да се бараат знаци за крварење или анемија), посебно ако постојат здружени ризик фактори. Необјаснив пад на нивото на хемоглобин и/или хематокритот или крвниот притисок треба да Ве наведе да го барате местото на крварење. Ако дојде до појава на клинички значајно крварење, терапијата би требало да се прекине. За ваша информација видете дел „Коагулациони тестови и нивно толкување“.

Ефикасноста и безбедноста на специфичниот антагонист (Praxbind®, idarucizumab) не е утврдена кај педијатриски пациенти. Дабигатран етексилат може да се отстрани по пат на хемодијализа.



**Табела 2: Фактори на ризик кои може да го зголемат ризикот од крварење**

Фактори кои ги зголемуваат нивото на дабигатран етексилат во плазмата	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Силни P-гр<sup>†</sup> инхибитори (види дел Контраиндикации)</li> <li>• Истовремена употреба на благи до умерени P-гр инхибитори (на пр. амиодарон, верапамил и тикагрелор)</li> </ul>
Фармакодинамски интеракции	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АСК и други инхибитори на агрегација на тромбоцитите како што е клопидогрел</li> <li>• НСАИЛ<sup>†</sup></li> <li>• SSRI или SNRI<sup>†</sup></li> <li>• Други агенси кои можат негативно да влијаат на хемостазата</li> </ul>
Заболувања / процедури со посебен ризик од крварење	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Конгенитални или стекнати коагулациони пореметувања</li> <li>• Тромбоцитопенија или функционален дефект на тромбоцитите</li> <li>• Езофагитис, гастритис или гастроезофагеален рефлукс</li> <li>• Неодамнешна биопсија или голема траума</li> <li>• Бактериски ендокардитис</li> </ul>

<sup>†</sup> P-гр: P- гликопротеин; NSAIL: нестероидни антиинфламаторни лекови; SSRI: селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин; SNRI: селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин и норадреналин.

## Периоперативно згрижување

### Хирушки и други интервенции

Пациентите кои го употребуваат лекот PRADAXA<sup>®</sup> и кои подлежат на оперативен зафат или инвазивни процедури, имаат зголемен ризик од крварење. Поради тоа, при хируршки интервенции може да е потребно привремено прекинување на терапијата со лекот PRADAXA<sup>®</sup>.

Клиренсот на дабигатран етексилат кај пациенти со бубрежна инсуфициенција може да е продолжен. Ова треба да се има во предвид пред било какви процедури.

*Итни оперативни зафати или итни процедури*

Потребно е привремено прекинување на примената на лекот PRADAXA<sup>®</sup>. Дабигатран етексилат може да се отстрани со хемодијализа. Со прекинување на терапијата со дабигатран етексилат пациентите се изложуваат на ризик од тромбоза поради нивната основна болест.





Субакутни  
операции/интервенции

Потребно е привремено прекинување на примената на лекот PRADAXA®. Потребно е, доколку постои можност да се одложи операцијата/интервенција, за најмалку 12 часа после последната доза. Ако не може да се одложи операцијата, може да биде зголемен ризикот од крварење. Потребно е да се процени ризикот од крварење во однос на итноста на интервенцијата.

Елективни  
оперативни зафати

Доколку постои можност, примената на лекот PRADAXA® треба да се прекине најмалку 24 часа пред инвазивни или хируршки постапки. Кај пациенти со зголемен ризик од крварење или во случај на голем оперативан зафат при кој може да биде потребна потополна хемостаза, треба да се разгледа можноста за прекинување на примената дабигатран етексилат етексилат, 2 - 4 дена пред операцијата.

Правила за прекин на терапијата пред инвазивни или хируршки процедури за педијатриски пациенти:

Бубрежна функција (eГФР во mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Да се прекине примената на лекот дабигатран етексилат пред елективен хируршки зафат
>80	24 часа пред
50 - 80	2 дена пред
<50	Овие пациенти не се испитувани (види дел Контраиндикации).

#### Спинална анестезија / епидурална анестезија / лумбална пункција

Ризикот од спинален или епидурален хематом може да е покачен во случај на трауматско или повторувано боцкање и при пролонгирана употреба на епидурални катетри. По отстранувањето на катетрите, потребно е да помине интервал од најмалку 2 часа пред примена на првата доза на лекот PRADAXA®. Кај овие пациенти има потреба од почеста опсервација за појава на невролошки знаци и симптоми на спинален или епидурален хематом.

#### **Коагулациони тестови и нивно толкување**

Терапијата со лекот PRADAXA® не бара рутинско клиничко следење<sup>3,4</sup>.

Мерењето на антикоагулантниот ефект кој е постигнат со дабигатран етексилат може да биде од корист како би се открило претерано висока изложеност на дабигатран етексилат доколку постојат дополнителни ризик фактори.

- INR тастот е несигурен кај пациентите кои го примаат лекот PRADAXA® и пријавувани се лажно-позитивни зголемувања на INR вредностите. Поради тоа INR не треба да се работи.





- dTT (diluted Thrombin Time), ECT (Ecarin clotting time) и aPTT (activated partial thromboplastin time) може да обезбедат корисни информации, но нивните резултати треба да се толкуваат внимателно поради варијабилност помеѓу тестовите.

**Временска точка на мерење:** Антикоагулантните параметр зависат од времето кога е земен примерокот на крв во однос навремето кога е земена предходната доза на лекот. Примерокот на крв земен 2 часа после примената на лекот PRADAXA® (максимална концентрација) ќе има различен резултат (повисок) во сите тестови на коагулација во однос на примерокот на крв земен 10-16 часа (вредности при крајот на дозирањето) после примена на истата доза од лекот.

### **Предозирање<sup>3,2</sup>**

Прекумерната инхибиција на коагулација може да бара прекин на терапијата со лекот PRADAXA®. Со оглед на тоа дека дабигатран етексилат се излачува воглавно преку бубрезите, мора да се одржува адекватна диуреза. Со оглед на тоа дека врзувањето за протеините е мало, дабигатран етексилат може да биде дијализиран; постои ограничено клиничко искуство за да се прикаже користа од овој пристап во клиничките испитувања. Предозирање со лекот PRADAXA® може да доведе до крварење. Во случај на компликации поврзани со крварење, терапијата мора да се прекине, а изворот на крварење мора да се испита (види дел Згрижување при компликацијата крварење).

### **Згрижување на компликации од крварење<sup>2,5</sup>**

Не е утврдена ефикасноста и безбедноста на специфичниот антагонист (Praxbind, idarucizumab) кај педијатриски пациенти. Дабигатран етексилат може да се отстрани по пат на хемодијализа.

Во зависност од клиничката состојба, треба да се земе во предвид отпочнување на соодветен третман, на пр. хируршка хемостаза или трансфузија на изгубената крв.

### **PRADAXA® Картичка со предупредувања за пациентот и советување**

Картичката со предупредувања за пациентот е достапна за пациентите во пакувањето на лекот. Пациентите или негувателите на педијатриските пациенти треба да се советуваат секогаш со себе да ја носат Картичката со предупредувања за пациентот и да ја покажат на здравствен работник. Пациентот или негувателот на педијатриски пациент треба да се советуваат со прегледување на картичката за предупредување за пациентот.

### **Пријавување на несакани дејства**

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

Дополнително, несаканите дејства од овој лек можете да ги пријавите и кај носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Северна Македонија:

ЗЕГИН ДОО Скопје

ул.Народен Фронт бр.5-3/1, 1000 Скопје, Р.Северна Македонија

Контакт: Весна Попова



Одговорно лице за фармаковигиланца  
e-mail: pv.zegin@zegin.mk  
тел.070/252860

**Референци:**

1. PRADAXA<sup>®</sup>, капсула тврда, Збирен извештај за особините на лекот
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<sup>®</sup> е заштитен знак на компанијата Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG и може да се користи само со одобрение.

