

PRADAXA (DABIGATRAN ETEXILAT)

GHID PENTRU MEDICII CARE PRESCRIU PRADAXA (DABIGATRAN ETEXILAT) PENTRU UTILIZAREA LA PACIENȚII COPII ȘI ADOLESCENȚI

Acest ghid conține recomandări cu privire la utilizarea PRADAXA la pacienții copii și adolescenți în scopul reducerii la minimum a riscului de sângerare

- Indicații
- Contraindicații
- Administrare
- Grupe speciale de pacienți cu posibil risc de sângerare crescut
- Gestionare perioperatorie
- Teste de coagulare și interpretarea acestora
- Supradozaj
- Gestionarea complicațiilor hemoragice
- Consilierea și cardul de atenționare al pacientului tratat cu PRADAXA
- Referințe

Acest ghid al medicului prescriptor nu înlocuiește Rezumatul caracteristicilor produsului pentru PRADAXA (RCP)¹.

Indicații

Tratamentul evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți, începând din momentul în care copilul poate înghiți alimente moi și până la vârsta sub 18 ani (TEV la copii și adolescenți).

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- O valoare a ratei de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) <50 ml/minut/1,73m²
- Sângerări active semnificative din punct de vedere clinic
- Leziuni sau afecțiuni, dacă sunt considerate un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include:
 - ulceratii gastro-intestinale curente sau recente
 - prezență a neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare
 - leziuni recente la nivelul creierului sau măduvei spinării
 - intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente
 - hemoragii intracraniane recente
 - varice esofagiene prezente sau suspectate
 - malformații arteriovenoase
 - anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale

- Tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu:
 - heparine nefracționate (HNF)
 - heparine cu masă moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.)
 - derivați heparinici (fondaparinux etc.)
 - anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, apixaban etc.)

cu excepția circumstanțelor specifice. Acestea sunt modificarea tratamentului anticoagulant atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial.

- Insuficiență hepatică sau afecțiune hepatică la care se așteaptă un impact asupra supraviețuirii
- Tratamentul concomitent cu următorii inhibitori puternici ai gp-P: ketoconazol cu administrare sistemică, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă și combinația în doze fixe glecaprevir/pibrentasvir
- Proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante

Administrare¹

Atunci când treceți de la o formă farmaceutică la alta, este posibil să fie necesară modificarea dozei prescrise. Trebuie să se prescrie doza înscrisă în tabelul de doze corespunzător formei farmaceutice, în funcție de greutatea și vârsta copilului.

PRADAXA trebuie luat de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Intervalul dintre doze trebuie să fie, pe cât posibil, 12 ore.

PRADAXA 75 mg, 110 mg, 150 mg capsule

PRADAXA® capsule poate fi utilizat la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste, care pot înghiți capsulele întregi. Doza recomandată se bazează pe greutatea și vârsta

pacientului, așa cum se arată în tabelul 1. Doza trebuie ajustată conform greutateii și vârstei pe măsură ce tratamentul avansează. Pentru combinațiile de greutate și vârstă care nu sunt prezentate în tabelul de administrare nu pot fi furnizate recomandări de administrare a dozelor.

Tabelul 1: Doze unice și totale zilnice de PRADAXA capsule, în miligrame (mg), în funcție de greutatea în kilograme (kg) și vârsta în ani a pacientului

Combinații de greutate/vârstă		Doza unică în mg	Doza totală zilnică în mg
Greutatea în kg	Vârsta în ani		
între 11 și <13	între 8 și <9	75	150
între 13 și <16	între 8 și <11	110	220
între 16 și <21	între 8 și <14	110	220
între 21 și <26	între 8 și <16	150	300
între 26 și <31	între 8 și <18	150	300
între 31 și <41	între 8 și <18	185	370
între 41 și <51	între 8 și <18	220	440
între 51 și <61	între 8 și <18	260	520
între 61 și <71	între 8 și <18	300	600
între 71 și <81	între 8 și <18	300	600
>81	între 10 și <18	300	600

Doze unice care necesită combinații de mai mult de o capsulă:

300 mg: două capsule de 150 mg sau
 patru capsule de 75 mg

- 260 mg: o capsulă de 110 mg plus o capsulă de 150 mg sau
o capsulă de 110 mg plus două capsule de 75 mg
- 220 mg: două capsule de 110 mg
- 185 mg: o capsulă de 75 mg plus o capsulă de 110 mg
- 150 mg: o capsulă de 150 mg sau
două capsule de 75 mg

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

PRADAXA® granule drajefiate poate fi utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani, imediat ce copilul poate înghiți alimente moi. Doza recomandată se bazează pe greutatea și vârsta pacientului, așa cum se arată în tabelele 2 și 3. Doza trebuie ajustată conform greutății și vârstei pe măsură ce tratamentul avansează. Pentru combinațiile de greutate și vârstă care nu sunt prezentate în tabelurile de administrare nu pot fi furnizate recomandări de administrare a dozelor.

Tabelul 2: Doze unice și totale zilnice de PRADAXA granule drajefiate, în miligrame (mg), pentru pacienții cu vârsta sub 12 luni. Dozele depind de greutatea în kilograme (kg) și vârsta în luni a pacientului.

Combinații de greutate/vârstă		Doza unică în mg	Doza totală zilnică în mg
Greutatea în kg	Vârsta în LUNI		
între 2,5 și <3	între 4 și <5	20	40
între 3 și <4	între 3 și <6	20	40
între 4 și <5	între 1 și <3	20	40
	între 3 și <8	30	60
	între 8 și <10	40	80
între 5 și <7	între 0 și <1	20	40
	între 1 și <5	30	60
	între 5 și <8	40	80
	între 8 și <12	50	100
între 7 și <9	între 3 și <4	40	80
	între 4 și <9	50	100
	între 9 și <12	60	120

între 9 și <11	între 5 și <6	50	100
	între 6 și <11	60	120
	între 11 și <12	70	140
între 11 și <13	între 8 și <10	70	140
	între 10 și <12	80	160
între 13 și <16	între 10 și <11	80	160
	între 11 și <12	100	200

Mai jos sunt specificate combinațiile adecvate de plicuri prin care se obțin dozele unice recomandate în tabelul de doze. Sunt posibile și alte combinații.

20 mg: Un plic de 20 mg

60 mg: Două plicuri de 30 mg

30 mg: Un plic de 30 mg

70 mg: Un plic de 30 mg plus un plic de 40 mg

40 mg: Un plic de 40 mg

80 mg: Două plicuri de 40 mg

50 mg: Un plic de 50 mg

100 mg: Două plicuri de 50 mg

Tabelul 3: Doze unice și totale zilnice de PRADAXA granule drajefiate, în miligrame (mg), pentru pacienții cu vârsta între 1 an și sub 12 ani. Dozele depind de greutatea în kilograme (kg) și vârsta în ani a pacientului.

Combinații de greutate/vârstă		Doza unică în mg	Doza totală zilnică în mg
Greutatea în kg	Vârsta în ANI		
între 5 și <7	între 1 și <2	50	100
între 7 și <9	între 1 și <2	60	120
	între 2 și <4	70	140
între 9 și <11	între 1 și <1,5	70	140
	între 1,5 și <7	80	160
între 11 și <13	între 1 și <1,5	80	160
	între 1,5 și <2,5	100	200
	între 2,5 și <9	110	220
între 13 și <16	între 1 și <1,5	100	200
	între 1,5 și <2	110	220
	între 2 și <12	140	280
între 16 și <21	între 1 și <2	110	220
	între 2 și <12	140	280
între 21 și <26	între 1,5 și <2	140	280
	între 2 și <12	180	360
între 26 și <31	între 2,5 și <12	180	360
între 31 și <41	între 2,5 și <12	220	440
între 41 și <51	între 4 și <12	260	520
între 51 și <61	între 5 și <12	300	600
între 61 și <71	între 6 și <12	300	600
între 71 și <81	între 7 și <12	300	600

>81	între 10 și <12	300	600
-----	-----------------	-----	-----

Mai jos sunt specificate combinațiile adecvate de plicuri prin care se obțin dozele unice recomandate în tabelul de doze. Sunt posibile și alte combinații.

50 mg: Un plic de 50 mg
110 mg

140 mg: Un plic de 30 mg plus un plic de

60 mg: Două plicuri de 30 mg
150 mg

180 mg: Un plic de 30 mg plus un plic de

70 mg: Un plic de 30 mg plus un plic de 40 mg 220 mg: Două plicuri de 110 mg

80 mg: Două plicuri de 40 mg
150 mg

260 mg: Un plic de 110 mg plus un plic de

100 mg: Două plicuri de 50 mg

300 mg: Două plicuri de 150 mg

110 mg: Un plic de 110 mg

_Durata administrării

Durata tratamentului trebuie individualizată pe baza evaluării raportului beneficiu/risc.

Recomandări pentru evaluarea funcției renale

- Înainte de inițierea tratamentului cu PRADAXA, rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) trebuie calculată utilizând formula Schwartz (metodă utilizată pentru evaluarea creatininei care trebuie verificată împreună cu laboratorul local).
- Tratamentul cu PRADAXA la pacienții cu RFGe <50 ml/minut/1,73 m² este contraindicat (a se vedea secțiunea Contraindicații).
- Pacienții cu un RFGe ≥ 50 ml/minut-și 1,73m² trebuie tratați cu o doză conformă tabelor de mai sus ~~relevant~~ (a se vedea tabelele 1-3).

Modificarea tratamentului

De la tratamentul cu PRADAXA la un anticoagulant parenteral

Se recomandă păstrarea unui interval de 12 ore între administrarea ultimei doze și schimbarea de la tratamentul cu PRADAXA la un anticoagulant parenteral.

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la PRADAXA

Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie întrerupt și administrarea PRADAXA trebuie începută cu 0-2 ore anterior momentului administrării următoarei doze de tratament alternativ sau în momentul întreruperii acestuia în cazul tratamentelor continue [de exemplu, heparină nefracționată (HNF) administrată intravenos].

De la tratamentul cu PRADAXA la antagoniști ai vitaminei K (AVK)

Pacienții trebuie să înceapă AVK cu 3 zile înainte de a întrerupe administrarea PRADAXA.

Deoarece PRADAXA poate afecta valoarea raportului internațional normalizat (INR), testele INR vor reflecta mai bine efectul AVK numai după oprirea timp de minimum 2 zile a administrării Pradaxa. În această perioadă de timp, valorile INR trebuie interpretate cu prudență.

De la AVK la PRADAXA

Tratamentul cu AVK trebuie oprit. PRADAXA poate fi administrată imediat ce INR este <2,0.

Mod de administrare

PRADAXA 75 mg, 110 mg, 150 mg capsule

PRADAXA capsule se administrează pe cale orală.

- Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Medicamentul PRADAXA trebuie înghițit întreg cu un pahar cu apă, pentru a ușura transferul către stomac.

GHID PENTRU MEDICII CARE PRESCRIU PRADAXA (paed TEV) Nr. 001-22-PAED

Versiune aprobată de ANMDMR în aprilie 2024

- Capsulele nu trebuie sparte, mestecate sau golate de granule, deoarece acest lucru poate crește riscul de sângerare

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

PRADAXA granule drajefiate se administrează pe cale orală.

Instrucțiunile de utilizare trebuie respectate cu atenție.

Grupe speciale de pacienți cu posibil risc de sângerare crescut

Pacienții cu risc crescut de sângerare (a se vedea Tabelul 4) trebuie atent monitorizați pentru observarea apariției semnelor sau simptomelor de sângerare sau a anemiei, în special, atunci când sunt asociați mai mulți factori de risc. O scădere inexplicabilă a hemoglobinei și/sau a hematocritului sau a tensiunii arteriale trebuie să conducă la căutarea locului sângerării. În momentul apariției unei sângerări relevante din punct de vedere clinic, tratamentul trebuie întrerupt. Pentru informații suplimentare, citiți „Teste de coagulare și interpretarea acestora”.

Eficacitatea și siguranța agentului specific de neutralizare (PRAXBIND, idarucizumab) nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul.

Tabelul 4: Factorii care pot crește riscul de apariție a hemoragiilor

Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	• Inhibitori puternici ai gp-P⁺ (a se vedea secțiunea Contraindicații) • Administrare concomitentă de inhibitor gp-P slab până la moderat (de exemplu, amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor)
--	---

Interacțiuni farmacodinamice	• Acid acetilsalicilic și alți inhibitori ai agregării plachetare, de exemplu, clopidogrel • AINS[†] • ISRS sau INRS[†] • Alte medicamente care pot afecta hemostaza
Afecțiuni/proceduri care implică un risc hemoragic deosebit	• Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite • Trombocitopenie sau tulburări ale funcției plachetare • Esofagită, gastrită, reflux gastroesofagian • Biopsie recentă, traumatism major • Endocardită bacteriană

[†]gp-P: Glicoproteina-P; AINS: medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; ISRS: Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei; INRS: inhibitori selectivi ai recaptării serotonin-norepinefrinei.

Gestionare perioperatorie

Intervenții chirurgicale și proceduri

Pacienții tratați cu PRADAXA supuși unor intervenții chirurgicale sau proceduri invazive prezintă risc crescut de apariție a sângerărilor. De aceea, efectuarea intervențiilor chirurgicale poate necesita întreruperea temporară a tratamentului cu PRADAXA.

La pacienții cu insuficiență renală, clearance-ul dabigatranului poate fi mai prelungit. Acest aspect trebuie luat în considerare înaintea oricăror proceduri.

<i>Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență</i>	Administrarea PRADAXA trebuie întreruptă temporar. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul. Întreruperea tratamentului cu dabigatran expune pacienții la riscul trombotic al patologiei preexistente.
--	--

<i>Intervenții chirurgicale/proceduri subacute</i>	Administrarea PRADAXA trebuie întreruptă temporar. O operație/intervenție trebuie amânată, dacă este posibil, cu cel puțin 12 ore după administrarea ultimei doze. Dacă intervenția chirurgicală nu poate fi amânată, riscul de sângerare poate fi crescut. Riscul apariției sângerării trebuie evaluat în comparație cu caracterul urgent al intervenției.
--	---

<i>Intervenții chirurgicale elective</i>	Dacă este posibil, administrarea PRADAXA trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de procedurile chirurgicale sau invazive.
--	--

La pacienți cu risc crescut de sângerare sau în cazul intervențiilor chirurgicale majore, când poate fi necesară hemostaza completă, trebuie avută în vedere întreruperea administrării dabigatranului etexilat cu cel puțin 2-4 zile înaintea intervenției.

Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri chirurgicale sau invazive pentru pacienții copii și adolescenți:

Funcția renală (RFG _e în ml/minut/1,73m ²)	Oprirea dabigatranului înainte de intervenția chirurgicală elective
>80	24 de ore înainte
50 – 80	2 zile înainte
<50	Acești pacienți nu au fost studiați (a se vedea secțiunea Contraindicații).

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

Riscul apariției hematoamelor spinale sau epidurale poate fi mai mare în cazul puncțiilor traumatiche sau repetate și prin utilizarea prelungită a cateterelor epidurale. După îndepărtarea unui cateter, trebuie să treacă un interval de cel puțin 2 ore înainte de administrarea primei doze de PRADAXA. Acești pacienți necesită monitorizarea frecventă a semnelor și simptomelor neurologice unui posibil hematoma spinal sau epidural.

Teste de coagulare și interpretarea acestora

Tratamentul cu PRADAXA nu necesită monitorizare clinică de rutină^{3,4}.

Măsurarea efectului de anticoagulare legat de administrarea de dabigatran poate fi utilă pentru detectarea expunerii excesive la dabigatran în prezența factorilor de risc adiționali.

- Testul INR este neconcludent la pacienții tratați cu PRADAXA și au fost raportate creșteri fals pozitive ale INR-ului. Din această cauză, nu trebuie efectuate teste INR.
- Teste ca timpul de trombină diluată (dTT), timpul de coagulare ecarin (ECT) și testul timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) pot furniza informații utile, dar rezultatele lor trebuie interpretate cu precauție din cauza variabilității între teste.

Momentul de referință: Parametrii testelor de coagulare depind de momentul la care a fost prelevată proba de sânge, precum și de momentul la care a fost administrată ultima doză. O probă de sânge care a fost prelevată la 2 ore după administrarea PRADAXA® (~concentrație plasmatică maximă) va genera rezultate diferite (valori mai mari) la toate testele de coagulare comparativ cu o probă de sânge recoltată la 10-16 ore (concentrație plasmatică minimă) după administrarea aceleiași doze.

Supradozaj^{3,2}

Anticoagularea excesivă poate necesita întreruperea tratamentului cu PRADAXA®. Deoarece dabigatranul este excretat predominant pe cale renală, trebuie menținută o diureză adecvată. Deoarece legarea de proteine este scăzută, dabigatran poate fi dializat; există experiență clinică limitată din studiile clinice la adulți care să demonstreze utilitatea acestei proceduri. Supradozajul cu PRADAXA® poate conduce la apariția hemoragiilor. În cazul apariției

complicațiilor hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie investigată sursa sângerării (a se vedea secțiunea Gestionarea complicațiilor hemoragice).

Gestionarea complicațiilor hemoragice^{1,2,5}

Eficacitatea și siguranța agentului specific de neutralizare (PRAXBIND®, idarucizumab) nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul.

În funcție de situația clinică se va avea în vedere inițierea tratamentului corespunzător, respectiv hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului de sânge.

Consilierea și cardul de atenționare al pacientului tratat cu PRADAXA

Ambalajul medicamentului PRADAXA include și un card de atenționare pentru pacientul dumneavoastră. Pacientul sau îngrijitorul unui pacient copil și adolescent trebuie instruit să poarte permanent asupra sa cardul de atenționare și să îl prezinte atunci când este consultat de către un medic. Pacientul sau îngrijitorul unui pacient copil sau adolescent trebuie consiliat prin revizuirea Cardului de atenționare.

Raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului PRADAXA, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând

GHID PENTRU MEDICII CARE PRESCRIU PRADAXA (paed TEV) Nr. 001-22-PAED

Versiune aprobată de ANMDMR în aprilie 2024

formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța din România a deținătorului de APP, Boehringer Ingelheim RCV GmbH&Co KG Viena, Sucursala București, la următoarele date de contact:

Strada Grigore Alexandrescu, nr. 89-97, Aripa Vest, Etaj 6, Sector 1, Cod 010627, tel:+40213022800, Fax +40213022801

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Referințe

1. PRADAXA® Rezumatul caracteristicilor produsului. 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® este o marcă înregistrată și utilizată sub licența Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG.

GHID PENTRU MEDICII CARE PRESCRIU PRADAXA (paed TEV) Nr. 001-22-PAED

Versiune aprobată de ANMDMR în aprilie 2024