

Frissítve: 2024. április 02., 22.1. verzió

PRADAXA® (dabigatrán-etexilát) **FELÍRÓI ÚTMUTATÓ**

**GYERMEKGYÓGYÁSZATI
ALKALMAZÁSHOZ**

Frissítve: 2024. április 02.
22.1. verzió

A felírói útmutatóban szereplő információk a vénás thromboemboliás események (VTE) kezelésére és a VTE kiújulásának megelőzésére vonatkoznak gyermekeknél és serdülőknél, attól kezdve, hogy a gyermek képes pépes ételt lenyelni, a 18. életév betöltéséig.

Az útmutató a készítmény gyermekeknél történő alkalmazására vonatkozó javaslatokat tartalmaz a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében, a következő vonatkozásokban:

- JAVALLAT
- ELLENJAVALLATOK
- ADAGOLÁS
- A KEZELÉS IDŐTARTAMA
- AJÁNLÁS A VESEFUNKCIÓ ELLENŐRZÉSÉRE
- ÁTÁLLÍTÁS
- AZ ALKALMAZÁS MÓDJA
- POTENCIÁLISAN MAGASABB VÉRZÉSI KOCKÁZATÚ SPECIÁLIS BETEGCSOPORTOK
- PERIOPERATÍV KEZELÉS
- ALVADÁSI VIZSGÁLATOK ÉS ÉRTELMEZÉSÜK
- TÚLADAGOLÁS
- A VÉRZÉSES SZÖVŐDMÉNYEK KEZELÉSE
- BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA ÉS TANÁCSADÁS
- MELLÉKHATÁSOK JELENTÉSE
- HIVATKOZÁSOK

JAVALLAT

Vénás thromboemboliás események (VTE) kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél, attól kezdve, hogy a gyermek képes pépes ételt lenyelni, a 18. életév betöltéséig.

ELLENJAVALLATOK

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- $eGFR < 50 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$.
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés.
- A vérzés megnövekedett kockázattal járónak ítélt sérülések vagy egyéb állapotok. Ezek közé tartozhatnak a következők:
 - fennálló vagy közelmúltbeli gastrointestinalis fekélybetegség
 - nagy vérzésveszéllyel járó rosszindulatú daganat
 - korábbi agy- vagy gerincvelősérülés
 - korábbi agy-, gerinc- vagy szemműtét
 - korábbi intracranialis vérzés
 - ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixok

- arteriovenosus malformációk
- éraneurysmák vagy jelentős intraspinalis vagy intracerebralis érrendellenességek.
- Más antikoagulánssal történő egyidejű kezelés, pl.:
 - nem frakcionált heparin (UFH)
 - alacsony molekulatömegű heparinok (enoxaparin, dalteparin stb.)
 - heparin-származékok (fondaparin stb.)
 - orális antikoagulánsok (warfarin, rivaroxabán, apixabán stb.) kivéve bizonyos speciális eseteket. Ezek lehetnek az antikoaguláns terápia átállítási speciális időszakai, amikor az UFH-t a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához szükséges dózisban adják.
- Májkárosodás vagy májbetegség, aminek hatása lehet a túlélésre.
- Egyidejű kezelés a következő erős P-gp-inhibitorokkal: szisztémás ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron és fix dózisú kombinációban alkalmazott glekaprevir/pibrentasvir.
- Antikoaguláns kezelést igénylő műbillentyű-beültetés.

Ez a felírói útmutató nem helyettesíti a készítmény alkalmazási előírását.¹

ADAGOLÁS¹

Gyógyszerformák közti váltás esetén szükséges lehet a felírt dózis módosítása. A felírt dózist az adott gyógyszerforma adagolási táblázata alapján, a gyermek testtömegének és életkorának megfelelően kell megállapítani.

A dabigatrán-etexilátot naponta kétszer kell bevenni, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie a 12 órához.

75 mg, 110 mg, 150 mg kapszula esetén

A dabigatrán-etexilát kapszula 8 éves és idősebb gyermekeknek, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat, adható. A dabigatrán-etexilát kapszula javasolt dózisa a beteg testtömegétől és életkorától függ, amint azt az 1. táblázat mutatja. A dózist a kezelés előrehaladtával testtömeg és életkor szerint módosítani kell. Az adagolási táblázatban nem szereplő testtömeg- és életkor-kombinációk esetén nem adható adagolási javaslat.

1. táblázat. A táblázatban a Pradaxa kapszula egyszeri és teljes napi adagja van feltüntetve, milligramm (mg) értékben meghatározva, a beteg kilogrammban megadott testtömege (kg) és évben megadott életkora alapján.

Testtömeg/életkor kombinációk		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (év)		
11 – <13	8 – <9	75	150
13 – <16	8 – <11	110	220
16 – <21	8 – <14	110	220
21 – <26	8 – <16	150	300
26 – <31	8 – <18	150	300
31 – <41	8 – <18	185	370
41 – <51	8 – <18	220	440
51 – <61	8 – <18	260	520
61 – <71	8 – <18	300	600
71 – <81	8 – <18	300	600
>81	10 – <18	300	600

Több kapszula kombinálásával alkalmazható egyszeri adagok:

300 mg: két 150 mg-os kapszula vagy négy 75 mg-os kapszula
260 mg: egy 110 mg-os és egy 150 mg-os kapszula vagy egy 110 mg-os és két 75 mg-os kapszula

220 mg: két 110 mg-os kapszula
185 mg: egy 75 mg-os és egy 110 mg-os kapszula
150 mg: egy 150 mg-os kapszula vagy két 75 mg-os kapszula

20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg bevont granulátum esetén

A bevont granulátum 12 év alatti gyermekeknek alkalmazható, amint a gyermek képes a pépes ételek lenyelésére. A bevont granulátum javasolt dózisa a beteg testtömegétől és életkorától

függ, amint azt a 2. és 3. táblázat mutatja. A dózist a kezelés előrehaladtával testtömeg és életkor szerint módosítani kell. Az adagolási táblázatokban nem szereplő testtömeg- és életkor-kombinációk esetén nem adható adagolási javaslat.

2. táblázat. A táblázatban a Pradaxa bevont granulátum egyszeri és teljes napi adagja van feltüntetve, milligramm (mg) értékben meghatározva, 12 hónapos kor alatti betegeknek. Az adag a beteg kilogrammban kifejezett testtömegétől (kg) és hónapban kifejezett életkorától függ.

Testtömeg/életkor kombináció		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (HÓNAP)		
2,5 – <3	4 – <5	20	40
3 – <4	3 – <6	20	40
4 – <5	1 – <3	20	40
	3 – <8	30	60
	8 – <10	40	80
5 – <7	0 – <1	20	40
	1 – <5	30	60
	5 – <8	40	80
	8 – <12	50	100
7 – <9	3 – <4	40	80
	4 – <9	50	100
	9 – <12	60	120
9 – <11	5 – <6	50	100
	6 – <11	60	120
	11 – <12	70	140
11 – <13	8 – <10	70	140
	10 – <12	80	160
13 – <16	10 – <11	80	160
	11 – <12	100	200

Az alábbiakban az adagolási táblázatban ajánlott egyszeri adagok elérésére alkalmas tasakkombinációk szerepelnek. Más kombinációk is lehetségesek.

20 mg: egy 20 mg-os tasak

30 mg: egy 30 mg-os tasak

40 mg: egy 40 mg-os tasak

50 mg: egy 50 mg-os tasak

60 mg: két 30 mg-os tasak

70 mg: egy 30 mg-os és
egy 40 mg-os tasak

80 mg: két 40 mg-os tasak

100 mg: két 50 mg-os tasak

3. táblázat. A táblázatban a Pradaxa bevont granulátum egyszeri és teljes napi adagja van feltüntetve 1 éves kortól a 12. életév betöltéséig, milligramm (mg) értékben meghatározva. Az adag a beteg kilogrammban kifejezett testtömegétől (kg) és évben kifejezett életkorától függ.

Testtömeg/életkor kombinációk		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (ÉV)		
5 – <7	1 – <2	50	100
7 – <9	1 – <2	60	120
	2 – <4	70	140
9 – <11	1 – <1,5	70	140
	1,5 – <7	80	160
11 – <13	1 – <1,5	80	160
	1,5 – <2,5	100	200
	2,5 – <9	110	220
13 – <16	1 – <1,5	100	200
	1,5 – <2	110	220
	2 – <12	140	280
16 – <21	1 – <2	110	220
	2 – <12	140	280
21 – <26	1,5 – <2	140	280
	2 – <12	180	360
26 – <31	2,5 – <12	180	360
31 – <41	2,5 – <12	220	440
41 – <51	4 – <12	260	520
51 – <61	5 – <12	300	600
61 – <71	6 – <12	300	600
71 – <81	7 – <12	300	600
>81	10 – <12	300	600

Az alábbiakban az adagolási táblázatban ajánlott egyszeri adagok elérésére alkalmas tasakkombinációk szerepelnek. Más kombinációk is lehetségesek.

50 mg: egy 50 mg-os tasak

60 mg: két 30 mg-os tasak

70 mg: egy 30 mg-os és
egy 40 mg-os tasak

80 mg: két 40 mg-os tasak

100 mg: két 50 mg-os tasak

110 mg: egy 110 mg-os tasak

140 mg: egy 30 mg-os és
egy 110 mg-os tasak

180 mg: egy 30 mg-os és
egy 150 mg-os tasak

220 mg: két 110 mg-os tasak

260 mg: egy 110 mg-os és
egy 150 mg-os tasak

300 mg: két 150 mg-os tasak

A KEZELÉS IDŐTARTAMA

A kezelés időtartamát az előny/kockázat arány mérlegelése után személyre kell szabni.

AJÁNLÁS A VESEFUNKCIÓ ELLENŐRZÉSÉRE

A kezelés megkezdése előtt a becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR)

a Schwartz-formula segítségével kell meghatározni.

- A dabigatrán-etexilát kezelés az eGFR < 50 ml/perc/1,73 m² értékkel rendelkező gyermekeknél ellenjavallt.
- Az eGFR ≥ 50 ml/perc/1,73 m² értékkel rendelkező betegeket a megfelelő algoritmus, az előbbiekben található táblázatok szerinti adaggal kell kezelni (1–3. táblázatok).

SCHWARTZ-FORMULA

$$\text{eGFR (Schwartz)} = 0,413 \times \frac{\text{testmagasság (cm)}}{\text{szérum kreatinin (mg/dl)}}$$

SI mértékegységre átszámítva:

Konvencionális mértékegység	Konverzió faktor	SI mértékegység
mg/dl	88,4	μmol/l

$$88,4 \mu\text{mol/l} = 1 \text{ mg/dl}$$

ÁTÁLLÍTÁS

A dabigatrán-etexilát kezelés átállítása parenterális antikoagulánssra

Javasolt 12 órát várni az utolsó dózis után, mielőtt a kezelést parenterális antikoagulánssra állítják át.



Utolsó adag
Pradaxa



12 óra várakozás



Parenterális
antikoaguláns
injekció

Parenterális antikoaguláns átállítása dabigatrán-etexilátra

A parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani és a Pradaxa-kezelést meg kell kezdeni az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0–2 órával, vagy folyamatos kezelés esetén a kezelés leállításakor (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)).



Korábbi
parenterális
antikoaguláns
kezelés



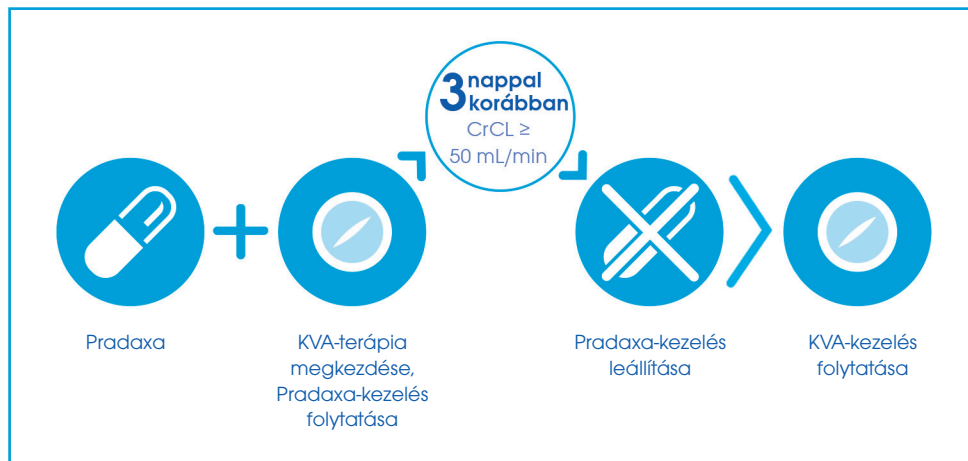
Az antikoaguláns-kezelés következő
adagjának esedékessége előtt
0–2 órával a kezelést le kell
állítani és a Pradaxa-kezelést
meg kell kezdeni



Ne adjon
parenterális
antikoaguláns
kezelést

Dabigatrán-etexilátról K-vitamin-antagonistákra (KVA)

A betegeknél a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdni.



Mivel a dabigatrán-etexilát befolyásolhatja a nemzetközi normalizált arányt (INR-t), az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatrán-etexilátot már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értékeket körültekintően kell monitorozni.

K-vitamin-antagonistákról (KVA) dabigatrán-etexilátra

A KVA-t le kell állítani. A dabigatrán-etexilát adása elkezdhető, ha az INR < 2,0.



AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

75 mg, 110 mg, 150 mg kapszula esetén

A kapszula szájon át történő alkalmazásra való.

- A kapszulák étkezés közben, vagy étkezések közötti időben egyaránt bevehetőek. A kapszulákat egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell bevenni.
- A kapszulát nem szabad összetörni, szétrágni és nem szabad kiüríteni a töltetét a kapszulából, mert ez megnövelheti a vérzés kockázatát.

20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg bevont granulátum esetén

A granulátum szájon át történő alkalmazásra való.

A gyógyszer alkalmazására vonatkozó részletes utasításokat szigorúan követni kell.

POTENCIÁLISAN MAGASABB VÉRZÉSKOCKÁZATÚ SPECIÁLIS BETEGCSOPORTOK

A fokozott vérzéskockázatú betegeket (lásd 4. táblázat) szorosan kell monitorozni (a vérzés vagy anaemia klinikai tünetei irányában), különösen akkor, ha a kockázati tényezők kombinálódnak. A hemoglobin és/vagy hematokrit szint, vagy a vérnyomás tisztázatlan csökkenése esetén vérzésforrást kell keresni. Klinikailag jelentős vérzés esetén a kezelést meg kell szakítani. További információ az „Alvadási vizsgálatok és értelmezésük” fejezetben található.

A dabigatrán-etexilát specifikus antagonistáknak (idarucizumab) hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán-etexilát eltávolítására.

4. táblázat: A vérzés kockázatát fokozó rizikótényezők

	Kockázati tényezők
A dabigatrán-etexilát plazmaszintjét emelő tényezők	<u>Major:</u> - Erős P-gp[†]-inhibitorok (lásd „Ellenjavallatok” pontot) - Egyidejű gyógyszerelés gyenge és közepesen erős P-gp-inhibitorokkal (pl. amiodaron, verapamil, kinidin és tikagrelor)
Farmakodinámiás interakciók	- ASA és egyéb thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek, pl. a klopidozrel - NSAID*-ok - SSRI[#]-k vagy SNRI[#]-k - Egyéb, a haemostasist rontó gyógyszerek
Speciális vérzésveszéllyel járó betegségek/beavatkozások	- Veszélyeztetett vagy szerzett véralvadási zavarok - Thrombocytopenia vagy funkcionális thrombocyta károsodás - Oesophagitis, gastritis vagy gastrooesophagealis reflux - Közelmúltban végzett biopszia vagy jelentős trauma - Bakteriális endocarditis

P-gp[†]: P-glikoprotein; NSAID*: nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek

SSRI[#]: szelektív szerotonin-visszavétel gátlók; SNRI[#]: szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók

PERIOPERATÍV KEZELÉS

Műtét és beavatkozások

A dabigatrán-etexilátot szedő betegeknél műtét vagy invazív beavatkozás során fokozott a vérzésveszély. Ezért a sebészi beavatkozások a kezelés átmeneti szüneteltetését tehetik szükségessé.

A dabigatrán-etexilát clearance-e vese-elégtelenségben szenvedő betegeknél hosszabb lehet. Ezt minden beavatkozás előtt figyelembe kell venni.

Sürgős műtét vagy beavatkozás

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. A haemodialízis képes a dabigatrán-etexilát eltávolítására. A dabigatrán-kezelés felfüggesztése a betegeket az alapteregségük miatti thrombotikus kockázatnak teszi ki.

Szubakut műtét/beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. A műtétet/beavat-

kozást lehetőség szerint az utolsó dózis után legalább 12 óráig halasztani kell. Ha a műtét nem halasztható, fokozott vérzésveszélyre lehet számítani. A vérzésveszélyt és a beavatkozás sürgősségét mérlegelni kell egymással szemben.

Elektív műtét

Ha lehetséges, a dabigatrán-etexilátot az invazív vagy műtéti beavatkozás előtt legalább 24 órával le kell állítani.

Nagyobb vérzésveszély vagy nagy műtét esetén, amikor teljes haemostasisra lehet szükség, mérlegelni lehet a dabigatrán-etexilát 2–4 nappal a műtét előtt történő leállítását.

Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályokat gyermekeknél az alábbi táblázat foglalja össze.

Vesefunkció (eGFR ml/perc/1,73 m ² értékben)	Dabigatrán-etexilát leállítása elektív műtét előtt
>80	24 órával előtte
50–80	2 nappal előtte
<50	Nem vizsgálták ezeket a betegeket (lásd „Ellenjavallatok” pontot).

Spinalis anaesthesia/epiduralis anaesthesia/lumbalpunctio

A spinalis vagy epiduralis haematoma veszélye fokozott lehet traumás vagy ismételt punctio, valamint epiduralis kanülök tartós alkalmazása esetén.

ALVADÁSI VIZSGÁLATOK ÉS ÉRTELMEZÉSÜK

A kezelés nem igényel rutin klinikai monitorozást.^{3,4}

Túlادagolás gyanúja esetén, vagy ha a dabigatrán-etexiláttal kezelt beteg a sürgősségi osztályra kerül vagy műtét előtt áll, tanácsos az alvadási státusz felmérése.

A dabigatránnal összefüggő antikoaguláció mérése segítheti a túl magas dabigatrán-etexilát expozíció detektálását megnövekedett rizikófaktorok esetén.

- Az INR mérése a dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél nem megbízható, illetve falspozitív eredményt ad, ezért INR teszt végzése nem javasolt.

A kanül eltávolítása után legalább 2 órának kell eltelnie a dabigatrán-etexilát első dózisának beadásáig. Ezeknél a betegeknél gyakran kell ellenőrizni a spinalis vagy epiduralis haematoma neurológiai tüneteit.

- Hasznos információval szolgálhat a hígított thrombin idő dTT (hTI), az ecarin alvadási idő (ECT) és az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT), de az eredményeket körültekintéssel kell értékelni a vizsgálatok közötti variabilitás miatt.

Idő kérdése: Az antikoaguláns paraméterek függenek attól, hogy az utolsó dózis bevitelének időpontjához képest mikor történt a mintavétel. A dabigatrán-etexilát bevitelét követően 2 órával levett vérminta (csúcskoncentráció ideje) más (magasabb) eredményt ad minden alvadási vizsgálat esetén, mint az ugyanazon dózis bevitelét követően 10–16 órával levett vérminta (mélyponti szint).

TÚLADAGOLÁS^{1,2}

A túlzott alvadásgátlás a dabigatrán-kezelés megszakítását teheti szükségessé. Mivel a dabigatrán-etexilát főleg a vesén keresztül választódik ki, fenn kell tartani a megfelelő diuresist. Mivel fehérjekötődése alacsony, a dabigatrán-etexilát dializálható; csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre felnőtt betegeken e lehetőség használatosságával kapcsolatban a klinikai vizsgálatokban. A készítmény túlادagolása vérzéshez vezethet. Vérzéses szövődmény esetén a kezelést le kell állítani és meg kell keresni a vérzésforrást (lásd „A vérzéses szövődmények kezelése”). Mérlegelhetők az általános szupportív intézkedések, például az aktív szén alkalmazása a dabigatrán-etexilát felszívódásának csökkentésére.

A VÉRZÉSES SZÖVŐDMÉNYEK KEZELÉSE^{1,2,5}

A dabigatrán-etexilát specifikus antagonistáknak (Praxbind, idarucizumab) hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A hemodialízis képes a dabigatrán-etexilát eltávolítására.

A klinikai állapotnak megfelelő standard kezeléseket, pl. sebészi haemostasis és vérpótlás, kell végezni.

BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA ÉS TANÁCSADÁS

A betegfigyelmeztető kártyát a készítmény csomagolása tartalmazza. A betegeknél vagy a gyermekek gondozójának meg kell mondani, hogy a betegfigyelmeztető kártyát mindig hordják maguknál és mutassák meg a gondozásukat végző egészségügyi szakembereknek. A betegek és a gyermekek gondozójának figyelmét fel kell hívni az adagolás betartásának fontosságára, valamint a vérzés tüneteire, és hogy mikor kell orvoshoz fordulniuk. A betegeknél vagy a gyermek gondozójának figyelmét fel kell hívni, hogy olvassák át a betegfigyelmeztető kártyát, és azt mindig maguknál kell tartaniuk.

MELLÉKHATÁSOK JELENTÉSE

Amennyiben a készítmény alkalmazása során bármilyen mellékhatásról tudomást szerez, kérjük, azonnal jelentse:

- a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központnak (NNGYK) a www.ogyei.gov.hu honlapon található online mellékhatás-bejelentő felületen keresztül, vagy a honlapról letölthető mellékhatás-bejelentő lapon, amelyet visszaküldhet e-mailben (adr.box@nngyk.gov.hu), levélben (Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, H-1372 Budapest, Pf. 450);
- vagy bármilyen nemkívánatos eseményt elküldhet a Boehringer Ingelheim International GmbH alábbi elérhetőségeire:
 - pv_local_hungary@boehringer-ingelheim.com;
 - telefonszám: +36-1-299-8900

Kérjük, segítse munkánkat azáltal, hogy mellékhatás-bejelentését csak egy helyre juttatja el, vagy az NNGYK-nak, vagy a Boehringer Ingelheim International GmbH felé. Bejelentése így is hozzáférhető lesz az összes érintett számára, hiszen mind a gyógyszerügyi hatóságnak, mind a gyógyszercégnek kötelessége egymást tájékoztatnia a hozzá beérkező mellékhatás-bejelentésekről.

HIVATKOZÁSOK

1. Pradaxa Alkalmazási előírás (<http://www.ema.europa.eu> vagy www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis).
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: 511–520.



A PRADAXA® a Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG bejegyzett védjegye és csak engedéllyel használható.