

Dabigatran-etexilát

Príručka pre predpisujúceho lekára na použitie u pediatrickej populácie

Schválené ŠÚKL: 02/2024

Táto príručka sa zaoberá odporúčaniami pre užívanie lieku s obsahom dabigatran-etexilátu pediatrickou skupinou pacientov s cieľom minimalizovať riziko krvácania

- Indikácie
- Kontraindikácie
- Dávkovanie
- Osobitné usmernenia pre použitie dabigatran-etexilátu perorálneho roztoku
- Osobitné skupiny pacientov s potenciálne vysokým rizikom krvácania
- Predoperačný manažment
- Koagulačné testy a ich interpretácie
- Predávkovanie
- Manažment komplikácií krvácania
- Karta pacienta pre lieky s obsahom dabigatran-etexilátu a konzultácia

Táto príručka pre predpisujúceho lekára nenahrádza Súhrn charakteristických vlastností liekov s obsahom dabigatran-etexilátu.

Indikácie

Liečba žilových tromboembolických príhod (VTE) a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov od chvíle, kedy je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo, do veku menej ako 18 rokov.

Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Aktívne klinicky významné krvácanie
- Lézie alebo stavy, ak sa považujú za významný rizikový faktor veľkého krvácania. Toto môže zahŕňať:
 - súčasné alebo nedávne gastrointestinálne vredy
 - prítomnosť zhubných nádorov s vysokým rizikom krvácania
 - nedávne poranenie mozgu alebo miechy
 - nedávny chirurgický výkon na mozgu, mieche alebo očiach
 - nedávna intrakraniálna hemorágia
 - známe ezofageálne varixy alebo pri podozrení na nich
 - arteriovenózne malformácie
 - vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality
- Súbežná liečba akýmkoľvek inými antikoagulanciami napr.
 - nefrakciovaným heparínom (UFH)
 - nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín atď.)
 - derivátmi heparínu (fondaparín atď.)
 - perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxaban, apixaban atď.) s výnimkou špecifických situácií. Sú to zmeny antikoagulačnej liečby v prípade podávania takých dávok UFH, aké sú potrebné na udržanie priechodnosti centrálného venózneho alebo artériového katétra.

- Porucha funkcie pečene alebo ochorenie pečene s očakávaným vplyvom na prežitie
- Súbežná liečba nasledovnými silnými inhibítormi P-gp: systémovo podávaným ketokonazolom, cyklosporínom, itraconazolom, dronedarónom a fixnou kombináciou glekapreviru/pibrentasviru
- Pacienti s umelými náhradami srdcových chlopní vyžadujúci antikoagulačnú liečbu

Dávkovanie

Pri zmene liekových foriem môže byť potrebné upraviť predpísanú dávku. Dávka uvedená v príslušnej tabuľke dávkovania liekovej formy sa má predpísať na základe telesnej hmotnosti a veku dieťaťa.

Dabigatran-etexilát sa má užívať dvakrát denne, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý deň približne v rovnaký čas. Dávkovací interval má byť podľa možnosti čo najbližšie k 12 hodinám.

Dabigatran-etexilát 75 mg/110 mg/150 mg tvrdé kapsuly

Dabigatran-etexilát kapsuly sa môžu používať u detí vo veku 8 rokov alebo starších, ktoré sú schopné prehltnúť celé kapsuly. Odporúčaná dávka kapsúl dabigatran-etexilátu vychádza z telesnej hmotnosti a veku pacienta, ako je uvedené v tabuľke 1. Dávka sa má v priebehu liečby upravovať podľa telesnej hmotnosti a veku. Pre kombinácie telesnej hmotnosti a veku, ktoré nie sú uvedené v tabuľke dávkovania, nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie na dávkovanie.

Tabuľka 1: Jednotlivá dávka a celková denná dávka dabigatran-etexilátu v miligramoch (mg) podľa pacientovej telesnej hmotnosti (kg) a veku uvádzaného v rokoch.

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v rokoch		
11 až < 13	8 až < 9	75	150
13 až < 16	8 až < 11	110	220
16 až < 21	8 až < 14	110	220
21 až < 26	8 až < 16	150	300
26 až < 31	8 až < 18	150	300
31 až < 41	8 až < 18	185	370
41 až < 51	8 až < 18	220	440
51 až < 61	8 až < 18	260	520
61 až < 71	8 až < 18	300	600
71 až < 81	8 až < 18	300	600
> 81	10 až < 18	300	600

Jednotlivé dávky vyžadujúce kombinácie viac ako jednej kapsuly:

300 mg: dve 150 mg kapsuly alebo štyri 75 mg kapsuly
 260 mg: jedna 110 mg a jedna 150 mg kapsula alebo jedna 110 mg a dve 75 mg kapsuly
 220 mg: ako dve 110 mg kapsuly
 185 mg: ako jedna 75 mg a jedna 110 mg kapsula
 150 mg: ako jedna 150 mg kapsula alebo dve 75 mg kapsuly

Pre pediatrických pacientov je registrovaná aj lieková forma obalený granulát.

Nie všetky lieky obsahujúce dabigatran-etexilát sú registrované vo všetkých liekových formách a pri výbere lieku pre konkrétneho pacienta je potrebné sa riadiť aktuálnym kategorizačným zoznamom.

Dabigatran-etexilát 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg obalený granulát

Dabigatran-etexilát obalený granulát sa môže používať u detí vo veku menej ako 12 rokov hneď, ako je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo. Odporúčaná dávka obaleného granulátu dabigatran-etexilátu vychádza z telesnej hmotnosti a veku pacienta, ako je uvedené v tabuľkách 2 a 3. Dávka sa má v priebehu liečby upravovať podľa telesnej hmotnosti a veku. Pre kombinácie telesnej hmotnosti a veku, ktoré nie sú uvedené v tabuľke dávkovania, nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie na dávkovanie.

Tabuľka 2: Jednotlivá dávka a celková denná dávka dabigatran-etexilátu v miligramoch (mg) pre pacientov vo veku menej ako 12 mesiacov. Dávky závisia od telesnej hmotnosti (kg) a veku pacienta v *mesiacoch*.

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v mesiacoch		
2,5 až < 3	4 až < 5	20	40
3 až < 4	3 až < 6	20	40
4 až < 5	1 až < 3	20	40
	3 až < 8	30	60
	8 až < 10	40	80
5 až < 7	0 až < 1	20	40
	1 až < 5	30	60
	5 až < 8	40	80
	8 až < 12	50	100
7 až < 9	3 až < 4	40	80
	4 až < 9	50	100
	9 až < 12	60	120
9 až < 11	5 až < 6	50	100
	6 až < 11	60	120
	11 až < 12	70	140
11 až < 13	8 až < 10	70	140
	10 až < 12	80	160
13 až < 16	10 až < 11	80	160
	11 až < 12	100	200

Vhodné kombinácie vreciek na dosiahnutie jednotlivých dávok odporúčaných v dávkovacej tabuľke sú uvedené nižšie. Sú možné aj iné kombinácie.

20 mg: jedno 20 mg vrecko
30 mg: jedno 30 mg vrecko
40 mg: jedno 40 mg vrecko
50 mg: jedno 50 mg vrecko

60 mg: dve 30 mg vrecká
70 mg: jedno 30 mg a jedno 40 mg vrecko
80 mg: dve 40 mg vrecká
100 mg: dve 50 mg vrecká

Tabuľka 3: Jednotlivá dávka a celková denná dávka dabigatran-etexilátu v miligramoch (mg) pre pacientov vo veku od 1 roka do menej ako 12 rokov. Dávky závisia od telesnej hmotnosti (kg) a veku pacienta v rokoch.

Kombinácie telesnej hmotnosti/veku		Jednotlivá dávka v mg	Celková denná dávka v mg
Telesná hmotnosť v kg	Vek v rokoch		
5 až < 7	1 až < 2	50	100
7 až < 9	1 až < 2	60	120
	2 až < 4	70	140
9 až < 11	1 až < 1,5	70	140
	1,5 až < 7	80	160
11 až < 13	1 až < 1,5	80	160
	1,5 až < 2,5	100	200
	2,5 až < 9	110	220
13 až < 16	1 až < 1,5	100	200
	1,5 až < 2	110	220
	2 až < 12	140	280
16 až < 21	1 až < 2	110	220
	2 až < 12	140	280
21 až < 26	1,5 až < 2	140	280
	2 až < 12	180	360
26 až < 31	2,5 až < 12	180	360
31 až < 41	2,5 až < 12	220	440
41 až < 51	4 až < 12	260	520
51 až < 61	5 až < 12	300	600
61 až < 71	6 až < 12	300	600
71 až < 81	7 až < 12	300	600
> 81	10 až < 12	300	600

Vhodné kombinácie vreciek na dosiahnutie jednotlivých dávok odporúčaných v dávkovacej tabuľke sú uvedené nižšie. Sú možné aj iné kombinácie.

50 mg: jedno 50 mg vrecko	110 mg: jedno 110 mg vrecko
60 mg: dve 30 mg vrecká	140 mg: jedno 30 mg a jedno 110 mg vrecko
70 mg: jedno 30 mg a jedno 40 mg vrecko	180 mg: jedno 30 mg a jedno 150 mg vrecko
80 mg: dve 40 mg vrecká	220 mg: dve 110 mg vrecká
100 mg: dve 50 mg vrecká	260 mg: jedno 110 mg a jedno 150 mg vrecko
	300 mg: dve 150 mg vrecká

Dĺžka používania

Trvanie liečby má vychádzať z individuálneho posúdenia prínosov a rizík.

Odporúčania pre vyhodnotenie funkcie obličiek

- Pred začatím liečby dabigatran-etexilátom sa má stanoviť odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) použitím Schwartzovho vzorca (metóda použitá na posúdenie hladiny kreatinínu sa má konzultovať v miestnom laboratóriu).
- Liečba dabigatran-etexilátom u pacientov s eGFR < 50 ml/min/1,73 m² je kontraindikovaná (pozri časť Kontraindikácie).
- Pacienti s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² majú byť liečení dávkou podľa tabuľky 1.

Prechod z liečby

Dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

Pred prechodom z liečby dabigatran-etexilátom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 12 hodín od podania poslednej dávky.

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu dabigatran-etexilátom:

Liečba parenterálnym antikoagulanciom sa má ukončiť a začať liečba dabigatran-etexilátom 0-2 hodiny pred časom, keď sa mala podať nasledujúca dávka predchádzajúcej liečby, alebo v čase jej ukončenia v prípade nepretržitej liečby (napr. intravenózne nefrakcionovaný heparín (UFH)).

Dabigatran-etexilátom na antagonisty vitamínu K (VKA):

Pacienti majú začať liečbu VKA 3 dni pred ukončením liečby dabigatran-etexilátom.

Keďže dabigatran-etexilát môže mať vplyv na medzinárodný normalizovaný pomer (international normalized ratio, INR), INR bude lepšie odrážať účinok VKA až po minimálne 2 dňoch od ukončenia užívania dabigatran-etexilátu. Dovtedy sa majú hodnoty INR interpretovať s opatrnosťou.

VKA na dabigatran-etexilát:

Podávanie VKA sa má ukončiť. Dabigatran-etexilát možno podať hneď, ako je INR < 2,0.

Spôsob podávania

Dabigatran-etexilát 75 mg, 110 mg a 150 mg kapsuly

Dabigatran-etexilát kapsuly sú určené na perorálne použitie.

- Kapsuly sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla. Dabigatran-etexilát kapsuly sa majú prehltnúť v celku a zapíť pohárom vody, aby sa uľahčil prechod do žalúdka.
- Kapsulu nelámate, nežujte ani nevysypajte pelety z kapsuly, pretože to môže zvýšiť riziko krvácania.

Dabigatran-etexilát 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg obalený granulát

Dabigatran-etexilát obalený granulát na perorálne použitie.

Musia sa dôsledne dodržiavať pokyny na použitie.

Osobitné skupiny pacientov s potenciálne vyšším rizikom krvácania

Pacienti so zvýšeným rizikom krvácania (pozri Tabuľku 2) majú byť dôsledne sledovaní kvôli príznakom alebo prejavom krvácania alebo anémie, predovšetkým pri kombinácii rizikových faktorov. Neobjasniteľný pokles hemoglobínu a/alebo hematokritu či krvného tlaku má viesť k preskúmaniu miesta krvácania. Ak nastane klinicky relevantné krvácanie, liečba sa má prerušiť. Ďalšie informácie sa uvádzajú v časti „Koagulačné testy a ich interpretácie“.

Účinnosť a bezpečnosť špecifickej látky na zvrátenie účinku (idarucizumab) nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou.

Tabuľka 2: Rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania

Faktory, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny dabigatranu	• Silné inhibítory P-gp[†] (pozri časť Kontraindikácie) • Súbežná liečba miernym až stredne silným inhibítorom P-gp (napr. amiodarón, verapamil, chinidín a tikagrelor)
Farmakodynamické interakcie	• Kyselina acetylsalicylová (ASA) a iné inhibítory agregácie trombocytov, napr. klopidoogrel • NSAID[†] • SSRI alebo SNRI[†] • Iné lieky, ktoré môžu narušiť hemostázu
Ochorenia / zákroky s osobitnými rizikami krvácania	• Vrodené alebo získané poruchy zrážavosti • Trombocytopénia alebo funkčné poruchy trombocytov • Ezofagitída, gastritída alebo gastroezofageálny reflux • Nedávna biopsia, veľká trauma • Bakteriálna endokarditída

[†] P-gp: P-glykoproteín; NSAID = nesteroidové antiflogistiká, SSRI = selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu, SNRI = selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu.

Predoperačný manažment

Chirurgický výkon a zákroky

Pacienti, ktorí užívajú dabigatran-etexilát a ktorí podstupujú chirurgický výkon alebo invazívne zákroky, majú zvýšené riziko krvácania. Preto sa pri chirurgických zákrokoch môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby dabigatran-etexilátom.

U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou môže byť klírens dabigatranu dlhší. To je potrebné zvážiť pred výkonom akýchkoľvek zákrokov.

Akútne chirurgické výkony alebo akútne vyšetrenia

Podávanie dabigatran-etexilátu sa má dočasne prerušiť. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou. Prerušenie liečby dabigatranom vystavuje pacientov trombotickému riziku, ktoré spôsobuje ich základné ochorenie.

Subakútny chirurgický výkon/zárok

Podávanie dabigatran-etexilátu sa má dočasne prerušiť. Ak je to možné, chirurgický výkon/zárok sa má odložiť najmenej o 12 hodín od podania poslednej dávky. Ak sa chirurgický výkon odložiť nedá, môže sa zvýšiť riziko krvácania. Toto riziko krvácania sa má posúdiť v porovnaní s nutnosťou zákroku.

Elektívne chirurgické výkony

Ak je to možné, podávanie dabigatran-etexilátu sa má prerušiť aspoň na 24 hodín pred invazívnymi alebo chirurgickými výkonmi. U pacientov s vyšším rizikom krvácania alebo pri závažných chirurgických výkonoch, pri ktorých môže byť potrebná úplná hemostáza, zvážte ukončenie podávania dabigatran-etexilátu na 2-4 dni pred chirurgickým výkonom.

Zásady prerušenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre pediatrických pacientov sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Zásady prerušenia liečby dabigatran-etexilátom pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre pediatrických pacientov

Funkcia obličiek (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Pred elektívnym chirurgickým výkonom ukončíte liečbu dabigatranom
> 80	24 hodín pred
50 - 80	2 dni pred
< 50	Títo pacienti sa neskúmali (pozri časť Kontraindikácie)

Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia

Riziko spinálnych alebo epidurálnych hematómov sa môže zvýšiť v prípadoch traumatických alebo opakovaných punkcií a predĺženým používaním epidurálnych katétrov. Po odstránení katétra má pred podaním prvej dávky dabigatran-etexilátu uplynúť interval minimálne 2 hodín. Títo pacienti si vyžadujú častejšie sledovanie neurologických prejavov a príznakov spinálnych alebo epidurálnych hematómov.

Koagulačné testy a ich interpretácia

Liečba dabigatran-etexilátom nevyžaduje rutinné monitorovanie antikoagulácie.

U pacientov užívajúcich dabigatran-etexilát je test medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalized ratio, INR) nespoľahlivý a hlásili sa falošne pozitívne zvýšenia INR. Preto sa testy INR nemajú vykonávať.

Dilučný trombínový čas (dTT), ekarínový koagulačný čas (TT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) môžu poskytnúť užitočné informácie, ale výsledky sa majú interpretovať opatrne kvôli variabilite medzi testami.

Čas merania: Antikoagulačné parametre závisia od času odberu vzorky krvi vo vzťahu k času podania predchádzajúcej dávky. Vzorka krvi, ktorá sa odobrala 2 hodiny po užití dabigatran-etexilátu (~vrcholová koncentrácia) bude mať iné (vyššie) výsledky vo všetkých antikoagulačných testoch v porovnaní so vzorkou krvi odobratou 10–16 hodín (prahová hodnota) po užití rovnakej dávky.

Predávkovanie

Nadmerná antikoagulácia si môže vyžadovať prerušenie liečby dabigatran-etexilátom. Keďže dabigatran sa vylučuje prednostne renálnou cestou, musí sa udržiavať adekvátne diuréza. Keďže je väzba na proteíny nízka, dabigatran môže byť dialyzovaný. K dispozícii sú len obmedzené klinické skúsenosti z klinických štúdií u dospelých, ktoré preukazujú prínos tohto prístupu.

Predávkovanie dabigatran-etexilátom môže spôsobiť krvácanie. V prípade hemoragických komplikácií sa musí liečba prerušiť a zistiť zdroj krvácania (Pozri časť Manažment krvácajúcich komplikácií). S úmyslom znížiť absorpciu dabigatranu sa môžu zvažovať všeobecné podporné opatrenia ako je podanie aktívneho uhlia.

Manažment krvácajúcich komplikácií

Účinnosť a bezpečnosť špecifickej látky na zvrátenie antikoagulačného účinku (idarucizumab) nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran môže byť dialyzovaný.

V závislosti od klinického stavu sa má aplikovať vhodná podporná liečba, ako je chirurgická hemostáza a náhrada objemu krvi.

Karta pacienta a konzultácia

Kartu pacienta dostane Váš pacient v balení lieku s obsahom dabigatran-etexilátu. Pacient alebo opatrovateľ pediatrického pacienta má dostať pokyn, aby mal Kartu pacienta neustále pri sebe, a aby ju ukázal pri návšteve lekára. Pacientovi alebo opatrovateľovi pediatrického pacienta sa má pri konzultáciách skontrolovať karta pre pacienta.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku. Kontaktné údaje nájdete v tabuľke nižšie.

Názov lieku	Spoločnosť	Kontakt
Dabahib	G.L. Pharma Slovakia, s. r. o., Stromová 13, 831 01 Bratislava	email: office@glpharma.sk tel.: +421 2 3810 47 48
Dabigatran Accord	Accord Healthcare Ltd, Sage House, 319 Pinner Road North Harrow, Middlesex HA1 4HF, United Kingdom	email: sk@pharmazet.com tel.: +421 220 792 441
Pradaxa	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, o.z., Landererova 12, 811 09 Bratislava	email: info.brt@boehringer-ingelheim.com tel.: + 421 2 5810 12 11
TELEXER	Gedeon Richter Slovakia, s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava	email: richtergedeon@richterg.sk tel.: +421 2 5020 58 01

Tabuľka obsahuje zoznam liekov registrovaných v SR v čase schválenia príručky. Pri predpisovaní lieku sa, prosím, riadte aktuálnym kategorizačným zoznamom a dostupnosťou liekov.