

VODIČ ZA LJEKARE

Dabigatran SK

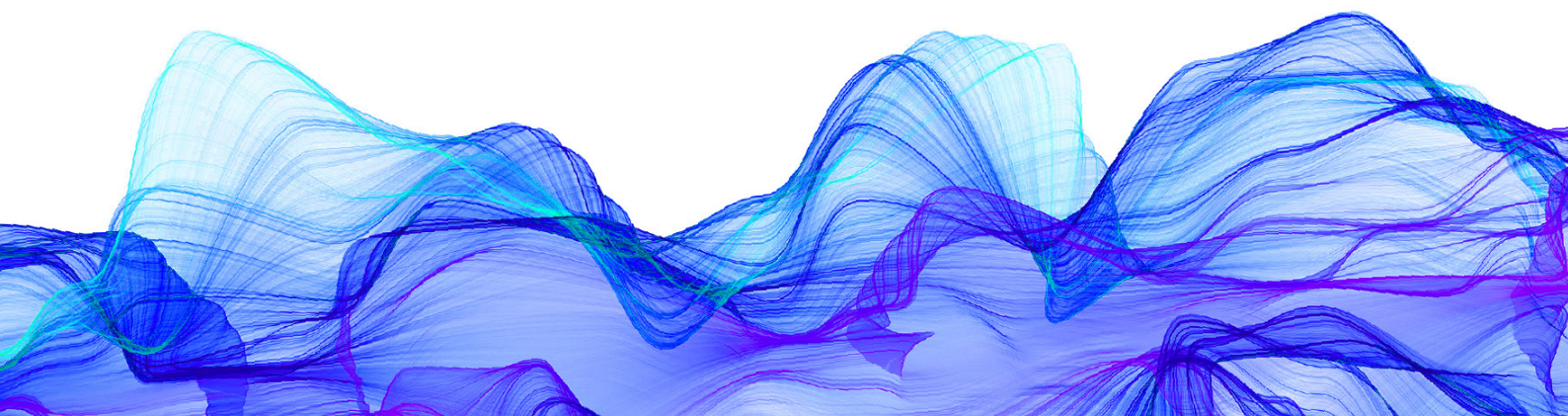
dabigatraneteksilat

Preporuke koje se nalaze u ovom vodiču odnose se samo na primjenu lijeka Dabigatran SK u indikaciji:

- **prevencija moždanog udara kod atrijalne fibrilacije**
- **liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba (DVT/PE).**

Ovaj vodič ne predstavlja zamjenu za Sažetak karakteristika lijeka (SmPC) za lijek Dabigatran SK. Molimo da pročitate SmPC za kompletne informacije o propisivanju.

Verzija 01, april 2025.



Sumnju na neželjene reakcije na lijek potrebno je da prijavite Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) na jedan od sljedećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.cinmed.me i slanjem:
 - poštom na adresu Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Odjeljenje za farmakovigilancu, Bulevar Ivana Crnojevića 64A, 81000 Podgorica
 - telefaksom na (020) 310 581 ili
 - elektronskom poštom na nezeljenadejstva@cinmed.me
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.cinmed.me ili skeniranjem QR koda:



Sumnju na neželjene reakcije na lijek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lijek Dabigatran SK – FARMONT M.P., Kosić – Stari put bb, Danilovgrad, tel: (020) 663 068; e-mail: zoran.popovic@farmont.me

Sadržaj

Indikacije.....	4
Kontraindikacije.....	4
Doziranje.....	5
Posebne grupe pacijenata sa potencijalno većim rizikom od krvarenja.....	9
Perioperativno zbrinjavanje.....	11
Testovi koagulacije i njihovo tumačenje.....	12
Predoziranje.....	14
Zbrinjavanje komplikacija krvarenja.....	14
Dabigatran SK Kartica za pacijenta sa upozorenjima i savjetovanje.....	15

Indikacije

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom sa jednim ili više faktora rizika (prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod atrijalne fibrilacije) kao što su prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (TIA); starost ≥ 75 godina; srčana insuficijencija (NYHA klasa ≥ 2); dijabetes melitus; hipertenzija.
- Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba (DVT/PE).

Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci lijeka
- Teška bubrežna insuficijencija ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)
- Aktivno, klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje. Ovo može da se odnosi na:
 - tekuću ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju
 - prisustvo malignih neoplazmi u visokom riziku od krvarenja
 - povredu mozga ili kičmene moždine skorijeg datuma
 - nedavne hirurške zahvate na mozgu, kičmenoj moždini ili očima
 - skoriju intrakranijalnu hemoragiju
 - prisustvo ezofagealnih variksa ili sumnju na njih
 - arteriovenske malformacije
 - vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istovremena terapija ma kojim drugim antikoagulansom npr.:
 - nefrakcionisani heparin (NFH)
 - heparini niske molekulske mase (enoksaparin, dalteparin itd.)
 - derivati heparina (fondaparinuks itd.)
 - oralni antikoagulansi (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, itd.) izuzev u specifičnim uslovima. To su prelazak sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju, kada se NFH primjenjuje u dozi koja je neophodna za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera ili kada se NFH daje tokom kateterske ablacije atrijalne fibrilacije

- Insuficijencija jetre ili oboljenje jetre koje može da ima uticaj na preživljavanje pacijenta
- Istovremena primjena sa sljedećim snažnim P-gp inhibitorima: sistemski primijenjenim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir
- Prisustvo vještačkih srčanih zalistaka kod kojih je neophodna antikoagulantna terapija

Doziranje¹

	Preporučena doza
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih osoba sa NVAF sa jednim ili više faktora rizika (prevencija MU i SE kod AF)	300 mg lijeka Dabigatran SK uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dva puta dnevno
Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba (DVT/PE)	300 mg lijeka Dabigatran SK uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dva puta dnevno nakon terapije parenteralnim antikoagulansom u trajanju od najmanje 5 dana

Sniženje doze

Preporučena doza	
Preporučeno sniženje doze	
Pacijenti starosti ≥ 80 godina Pacijenti koji istovremeno primaju verapamil	Dnevna doza lijeka Dabigatran SK od 220 mg uzeta u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta dnevno
Razmotriti sniženje doze	
Pacijenti između 75 - 80 godina Pacijenti sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30 - 50 mL/min)	Dnevnu dozu lijeka Dabigatran SK od 300 mg ili 220 mg treba odabrati na osnovu individualne procjene rizika od tromboembolije i krvarenja
Pacijenti sa gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom	
Drugi pacijenti pod povećanim rizikom od krvarenja	

Trajanje terapije

Indikacija	Trajanje terapije
Prevenција MU i SE kod AF	Terapiju treba nastaviti dugoročno.
DVT/PE	Trajanje terapije mora se prilagoditi individualnim potrebama nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na rizik od krvarenja. Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) treba odrediti na osnovu prolaznih faktora rizika (npr. nedavni hirurški zahvat, trauma, imobilizacija), a duže trajanje treba odrediti prema trajnim faktorima rizika ili da li se radi o idiopatskoj DVT ili PE.

Preporuke za procjenu bubrežne funkcije kod svih pacijenata

- Bubrežna funkcija se procjenjuje izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCL) pomoću Cockcroft-Gaultove metode* prije započinjanja terapije lijekom Dabigatran SK kako bi se isključili pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (tj. CrCL < 30 mL/min).
- Bubrežnu funkciju u određenim kliničkim situacijama treba procjenjivati i kada se sumnja na slabljenje ili oštećenje bubrežne funkcije tokom terapije (npr. hipovolemija, dehidracija i pri istovremenoj primjeni određenih lijekova).
- Kod starijih pacijenta (> 75 godina) ili pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega bubrežnu funkciju treba procjenjivati najmanje jednom godišnje.

* Cockcroft-Gaultova formula:

Za kreatinin u mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{starost [godine]}) \times \text{tjelesna masa [kg]} (\times 0,85 \text{ za žene})}{72 \times \text{koncentracija kreatinina u serumu [mg/dL]}}$$

Za kreatinin u μmol/L:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{starost [godine]}) \times \text{tjelesna masa [kg]} (\times 0,85 \text{ za žene})}{\text{koncentracija kreatinina u serumu [μmol/L]}}$$

Promjena terapije

Prelaz sa terapije lijekom Dabigatran SK na parenteralni antikoagulans

Preporučuje se da se sačeka 12 sati od uzimanja posljednje doze prije prelaza sa lijeka Dabigatran SK na parenteralni antikoagulans.

Prelaz sa parenteralnog antikoagulansa na lijek Dabigatran SK

Prekinuti terapiju sa parenteralnim antikoagulansom i započeti terapiju sa lijekom Dabigatran SK 0 - 2 sata prije vremena kada treba dati sljedeću dozu druge terapije, ili u trenutku obustave u slučaju kontinuirane terapije (npr. intravenski nefrakcionisani heparin (NFH)).

Prelaz sa terapije lijekom Dabigatran SK na antagoniste Vitamina K (VKA)

Podesiti vrijeme početka VKA na osnovu klirensa kreatinina, na sljedeći način:

- $\text{CrCL} \geq 50 \text{ mL/min}$, početi VKA 3 dana prije obustave lijeka Dabigatran SK
 - $\text{CrCL} \geq 30 - < 50 \text{ mL/min}$, početi VKA 2 dana prije obustave lijeka Dabigatran SK
- S obzirom da Dabigatran SK može da utiče na vrijednost Internacionalnog normalizovanog koeficijenta (INR), INR test će bolje prikazati efekat VKA samo ukoliko se dva dana ranije prekine sa terapijom lijekom Dabigatran SK. Do tada, vrijednosti INR testa treba tumačiti sa oprezom.

Prelaz sa VKA terapije na lijek Dabigatran SK

Treba obustaviti VKA. Dabigatran SK se može dati čim vrijednost internacionalnog normalizovanog koeficijenta (INR) bude $< 2,0$.

Kardioverzija

Pacijenti sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji se liječe zbog prevencije moždanog udara i sistemske embolije mogu da ostanu na terapiji lijekom Dabigatran SK i dok se podvrgavaju kardioverziji.

Kateterska ablacija kod atrijske fibrilacije

Kateterska ablacija može se sprovesti u prevenciji MU i SE kod AF kod pacijenata koji se liječe lijekom Dabigatran SK 150 mg dva puta na dan.

Terapiju lijekom Dabigatran SK ne treba prekidati. Nema dovoljno podataka koji se odnose na terapiju lijekom Dabigatran SK 110 mg dva puta na dan.

Perkutana koronarna intervencija (PCI) s ugradnjom stenta

Pacijenti s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji se podvrgavaju zahvatu PCI s ugradnjom stenta mogu da primaju lijek Dabigatran SK u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima nakon što se postigne hemostaza.

Način primjene

Lijek Dabigatran SK je namijenjen za oralnu primjenu.

- Kapsule se mogu uzeti sa hranom ili bez nje. Lijek Dabigatran SK treba da se proguta kao cijela kapsula sa dovoljnom količinom vode, kako bi se omogućilo da lakše dospije do želuca.
- Pacijente treba uputiti da ne lome, ne žvaću kapsule, i ne prazne pelete iz kapsule jer to može povećati rizik od krvarenja.

Posebne grupe pacijenata sa potencijalno većim rizikom od krvarenja

Pacijente sa povećanim rizikom od krvarenja (vidjeti Tabelu 1) treba pratiti zbog znakova ili simptoma krvarenja ili anemije, posebno ako postoje udruženi faktori rizika. Neuobičajen pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog pritiska zahtijeva nalaženje mjesta krvarenja. O prilagođavanju doze odlučuje ljekar na osnovu procjene potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog pacijenta (vidjeti gore). Test koagulacije (vidjeti odjeljak „Testovi koagulacije i njihovo tumačenje”) može pomoći u identifikaciji pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja izazvanim pretjeranim izlaganjem dabigatranu. Ukoliko se prepozna prekomjerno izlaganje dabigatranu kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se doza od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta na dan. Ukoliko se pojavi klinički značajno krvarenje, potrebno je prekinuti terapiju.

U slučajevima po život opasnog ili nekontrolisanog krvarenja, kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva dabigatrana, na raspolaganju je specifičan antagonist dabigatrana (Praxbind[®], idarucizumab)⁹.

Tabela 1: Faktori koji mogu povećati rizik od krvarenja*

Farmakodinamski i farmakokinetički faktori	• Starost ≥ 75 godina
Faktori koji povećavaju nivo dabigatrana u plazmi	Značajni: • Umjereno oštećenje funkcije bubrega (30 - 50 mL/min CrCL)[†] • Istovremena primjena snažnih P-gp[†] inhibitora (vidjeti odjeljak Kontraindikacije) • Istovremena primjena blagih do umjerenih P-gp inhibitora (npr. amjodaron, verapamil, hinidin i tikagrelor) Manje važni: • Mala tjelesna masa (< 50 kg)
Farmakodinamske interakcije	• Acetilsalicilna kiselina i drugi inhibitori agregacije trombocita kao što je klopogrel • NSAIL • SSRI ili SNRI[†] • Ostali lijekovi koji mogu narušiti hemostazu
Bolesti / procedure sa posebnim rizikom od hemoragije	• Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije • Trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita • Ezofagitis, gastritis ili gastroezofagealni refluks • Skorija biopsija ili teža trauma • Bakterijski endokarditis

* Za posebne grupe pacijenata kojima je potrebna snižena doza, vidjeti odjeljak "Doziranje".

† CrCL: klirens kreatinina; P-gp: P-glikoprotein; SSRI: selektivni inhibitori preuzimanja serotonina; SNRI: selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina.

Perioperativno zbrinjavanje

Hirurški zahvati i intervencije:

Pacijenti koji primaju lijek Dabigatran SK i podvrgavaju se hirurškim ili drugim invazivnim procedurama su u povećanom riziku od krvarenja. Stoga hirurške intervencije mogu da iziskuju privremenu obustavu lijeka Dabigatran SK.

Pacijente treba savjetovati da informišu zdravstvene radnike o uzimanju lijeka koji sadrži dabigatran. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom klirens dabigatrana može da potraje duže, što treba uzeti u obzir prije svake procedure.

<i>Hitni hirurški zahvati ili hitne procedure</i>	Primjenu lijeka Dabigatran SK potrebno je privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva, dostupan je specifičan antagonist za lijek Dabigatran SK (Praxbind®, idarucizumab). Poništenje terapije dabigatranom izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti. Terapija lijekom Dabigatran SK može se ponovo započeti 24 sata nakon primjene lijeka Praxbind® (idarucizumab), ako je pacijent klinički stabilan i ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.
<i>Subakutni hirurški zahvat/ intervencije</i>	Primjenu lijeka Dabigatran SK potrebno je privremeno prekinuti. Hirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnost, odložiti za najmanje 12 sati nakon posljednje doze. Ako se hirurški zahvat ne može odložiti, rizik od krvarenja može bit povećan. Potrebno je procijeniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije (za kardioverziju pogledati tekst gore).
<i>Elektivni hirurški zahvat</i>	Ukoliko postoji mogućnost, primjenu lijeka Dabigatran SK je potrebno prekinuti najmanje 24 časa prije invazivnih ili hirurških postupaka. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog hirurškog zahvata u kome može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite prekid primjene lijeka Dabigatran SK 2 - 4 dana prije hirurškog zahvata.

Za pravila za obustavu terapije vidjeti tabelu 2.

Tabela 2: Pravila za obustavu terapije prije hirurških ili invazivnih procedura.

Bubrežna funkcija (CrCL u mL/min)	Procijenjeno poluvrijeme eliminacije (sati)	Primjenu lijeka Dabigatran SK treba prekinuti prije elektivne hirurške procedure	
		Veliki rizik od krvarenja ili velike hirurške procedure	Standardni rizik
≥ 80	~13	2 dana prije	24 sata prije
≥ 50 - < 80	~15	2 - 3 dana prije	1 - 2 dana prije
≥ 30 - < 50	~18	4 dana prije	2 - 3 dana prije (> 48 sati)

Spinalna anestezija / epiduralna anestezija / lumbalna punkcija

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može da bude povećan u slučajevima traumatske ili ponavljane punkcije i produžene upotrebe epiduralnih katetera. Poslije uklanjanja katetera potrebno je da prođe interval od najmanje 2 sata prije davanja prve doze lijeka Dabigatran SK. Ovi pacijenti iziskuju čestu opservaciju da se prepoznaju neurološki znaci i simptomi spinalnog ili epiduralnog hematoma.

Testovi koagulacije i njihovo tumačenje

Terapija lijekom Dabigatran SK ne zahtijeva rutinsko kliničko praćenje.^{3,4}

Kod sumnje na predoziranje, zatim kod pacijenata koji dolaze u hitnu službu u bolnicu, a liječe se lijekom Dabigatran SK, preporučuje se procjena njihovog antikoagulantnog statusa.

- **Internacionalni normalizovani koeficijent (INR)**

INR test je nepouzdan kod pacijenata koji primaju lijek Dabigatran SK i ne treba ga raditi.

- **Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT)**

aPTT test je pokazatelj antikoagulantnog statusa, ali nije dovoljno senzitivan i nije pogodan za precizno mjerenje antikoagulantnog dejstva.

- **Razblaženo trombinsko vrijeme (dTT), Trombinsko vrijeme (TT), Ekarinsko vrijeme koagulacije (ECT)**

Postoji uska povezanost između koncentracije dabigatrana u plazmi i stepena antikoagulantnog dejstva.^{1,2} Za kvantitativno mjerenje koncentracije dabigatrana u plazmi postoji nekoliko testova koji se zasnivaju na određivanju dTT.⁵⁻⁸ Vrijednost razblaženog trombinskog vremena (dTT) > **200 ng/mL koncentracije dabigatrana u plazmi prije unosa sljedeće doze lijeka** može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja¹. Normalan rezultat mjerenja dTT ukazuje da nema klinički značajnog antikoagulantnog dejstva dabigatrana. TT i ECT mogu da pruže korisne informacije, ali ovi testovi nisu standardizovani.

Tabela 3: Granične vrijednosti testova koagulacije pri kraju intervala doziranja (npr. prije uzimanja sljedeće doze lijeka Dabigatran SK) koje mogu da budu povezane sa povećanim rizikom od krvarenja. Molimo obratite pažnju: u prva 2 - 3 dana nakon operativnih zahvata mogu se dobiti lažno povećane vrijednosti.^{2,3}

Test (na kraju intervala doziranja)	
dTT [ng/mL]	> 200
ECT [× - puta povećane vrijednosti iznad normale]	> 3
aPTT [× - puta povećane vrijednosti iznad normale]	> 2
INR	Ne treba raditi

Vrijeme uzimanja: antikoagulantni parametri zavise od vremena kada je uzet uzorak krvi u odnosu na vrijeme kada je uzeta prethodna doza lijeka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon primjene lijeka Dabigatran SK (maksimalna koncentracija) imaće različit (viši) rezultat u svim testovima koagulacije u odnosu na uzorak krvi uzet 10 - 16 sati (vrijednosti pri kraju intervala doziranja) nakon primjene iste doze lijeka.

Predoziranje^{1,2}

U slučaju sumnje na predoziranje, koagulacioni testovi mogu da pomognu da se odredi rizik od krvarenja. Prekomjerna inhibicija koagulacije može da zahtijeva prekid terapije lijekom Dabigatran SK.

S obzirom na to da se dabigatran uglavnom izlučuje putem bubrega, mora se održavati adekvatna diureza.

Kako je vezivanje za proteine plazme slabo, dabigatran se može ukloniti dijalizom; međutim, kliničko iskustvo koje bi pokazalo korist ovog pristupa u kliničkim studijama je ograničeno.

Predoziranje lijekom Dabigatran SK može da dovede do krvarenja. U slučaju komplikacija povezanih sa krvarenjem, terapija mora da se prekine a izvor krvarenja mora da se ispita (vidjeti odjeljak Zbrinjavanje komplikacija krvarenja). Mogu se razmotriti opšte potporne mjere kao što je oralna primjena aktivnog uglja za smanjenje apsorpcije dabigatrana.

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja^{1,2,9}

U situacijama kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva lijeka Dabigatran SK (po život opasno ili nekontrolisano krvarenje, hitni hirurški zahvati ili hitne procedure) na raspolaganju je specifičan antagonist dabigatrana (Praxbind®, idarucizumab).

U zavisnosti od kliničke situacije treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije tj. hiruršku hemostazu ili nadoknadu izgubljene krvi. U obzir se uzima primjena svježe pune krvi ili svježe zamrznute plazme i/ili koncentrata trombocita u slučajevima u kojima postoji trombocitopenija ili ako su korišćeni antitrombocitni agensi dugog dejstva.

Može se razmotriti primjena koncentrata faktora koagulacije (aktivirani ili neaktivirani) ili rekombinantnog Faktora VIIa. Međutim, klinički podaci su veoma ograničeni.

Dabigatran SK Kartica za pacijenta sa upozorenjima i savjetovanje

Dabigatran SK Kartica za pacijenta sa upozorenjima je Vašim pacijentima dostupna u pakovanju lijeka. Pacijente treba uputiti da uvijek nose sa sobom Karticu za upozorenjima i da je pokažu prilikom kontakta sa zdravstvenim radnikom.

Pacijente treba posavjetovati da se pridržavaju uputstava, da budu informisani o znacima krvarenja i kada treba da potraže pomoć medicinskog osoblja.

Reference:

1. Dabigatran SK, kapsula, tvrda, Sažetak karakteristika lijeka, FARMONT M.P., Kosić – Stari put bb, Danilovgrad
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. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France).
www.clottingtesting.com
6. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain).
www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria).
<http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany).
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. NEJM 2015; **373**: 511-20



Nosilac dozvole u Crnoj Gori:
FARMONT M.P., Kosić – Stari put bb, Danilovgrad
tel: (020) 663 075; e-mail: jelena.scepanovic@farmont.me