

VODIČ ZA LJEKARE

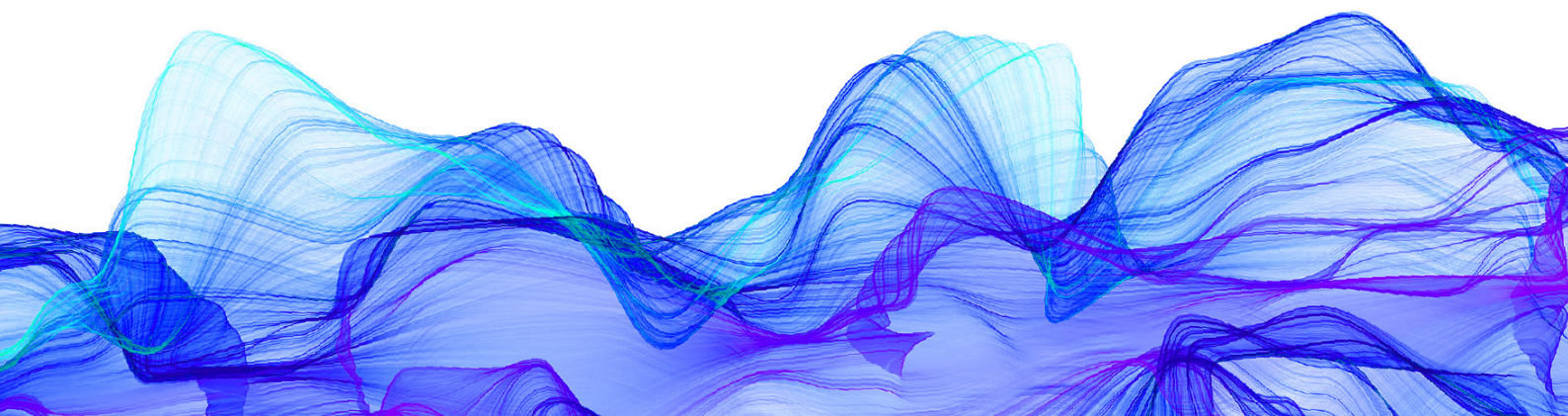
Dabigatran SK

dabigatraneteksilat

Preporuke koje se nalaze u ovom vodiču odnose se na primjenu lijeka Dabigatran SK samo u indikaciji **liječenje venskih tromboembolijskih događaja (VTE) i prevenciji rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta do manje od 18 godina starosti.**

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.....	7
Perioperativno zbrinjavanje.....	9
Testovi koagulacije i njihovo tumačenje.....	10
Predoziranje.....	10
Zbrinjavanje komplikacija krvarenja.....	11
Dabigatran SK Kartica za pacijenta sa upozorenjima i savjetovanje.....	11

Indikacije

Liječenje venskih tromboembolijskih događaja (VTE) i prevencija

- rekurentnih VTE kod pedijatrijskih pacijenata od trenutka kada dijete može progutati kašastu hranu do manje od 18 godina starosti

Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci lijeka
- Vrijednost eGFR < 50 mL/min/1,73 m²
- Aktivno, klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za veće 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 zbog 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 gle aprevir/pibrentasvir
- Prisustvo vještačkih srčanih zalistaka kod kojih je neophodna antikoagulantna terapija

Doziranje¹

Lijek Dabigatran SK potrebno je uzimati dvaput dnevno, jednu dozu ujutro i jednu dozu uveče, približno u isto vrijeme svakog dana. Potrebno je da interval doziranja bude što je moguće približnji intervalu od 12 sati. Kod prelaska između formulacija, možda će biti potrebno promijeniti propisanu dozu. Dozu navedenu u odgovarajućoj tabeli za doziranje potrebno je propisati na osnovu tjelesne mase i uzrasta djeteta.

Dabigatran SK 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsule

Dabigatran SK kapsule, se mogu primijeniti kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 8 godina ili starijih koji mogu progutati cijele kapsule.

Preporučena doza se zasniva na tjelesnoj masi i životnoj dobi pacijenta, kao što je prikazano u tabeli 1. U skladu sa napredovanjem terapije potrebno je prilagoditi dozu prema tjelesnoj masi i starosnoj dobi. Za kombinacije tjelesne mase i starosne dobi koje nisu navedene u tabeli doziranja, ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Tabela 1: Jednokratne i ukupne dnevne doze lijeka Dabigatran SK u miligramima (mg) po tjelesnoj masi pacijenta u kilogramima (kg) i njegovoj starosnoj dobi u godinama

Kombinacija telesna masa/starosna dob		Jednokratna doza u mg	Ukupna dnevna doza u mg
Telesna masa u kg	Starosna dob u godinama		
11 do < 13	8 do < 9	75	150
13 do < 16	8 do < 11	110	220
16 do < 21	8 do < 14	110	220
11 do < 26	8 do < 16	150	300
26 do < 31	8 do < 18	150	300
31 do < 41	8 do < 18	185	370
41 do < 51	8 do < 18	220	440
51 do < 61	8 do < 18	260	520
61 do < 71	8 do < 18	300	600
71 do < 81	8 do < 18	300	600
> 81	10 do < 18	300	600

Jednokratne doze za koje su potrebne kombinacije više od jedne kapsule:

300 mg: dvije kapsule od 150 mg ili

četiri kapsule od 75 mg

260 mg: jedna kapsula od 110 mg plus jedna kapsula od 150 mg ili

jedna kapsula od 110 mg plus dvije kapsule od 75 mg

220 mg: dvije kapsule od 110 mg

185 mg: jedna kapsula od 75 mg plus jedna kapsula od 110 mg

150 mg: jedna kapsula od 150 mg ili dvije kapsule od 75 mg

Trajanje primjene

Trajanje terapije se mora prilagoditi individualnim potrebama na osnovu procjene odnosa koristi i rizika.

Preporuke za procjenu bubrežne funkcije

- Prije započinjanja terapije lijekom Dabigatran SK potrebno je odrediti procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR) primenom Schwartz-ove formule (provjeriti u nadležnoj laboratoriji koja se metoda koristi za procjenu kreatinina).
- Terapija lijekom Dabigatran SK kod pacijenata sa $eGFR < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ je kontraindikovana (vidjeti odjeljak Kontraindikacije).
- Pacijenti sa $eGFR \geq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ potrebno je da primaju dozu prema tabeli 1 za doziranje.

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)).

Prelazak sa terapije lijekom Dabigatran SK na antagoniste vitamina K (engl. vitamin K antagonists, VKA):

Pacijenti bi trebalo da započnu terapiju sa VKA 3 dana prije prekida primjene lijeka Dabigatran SK.

Budući da lijek Dabigatran SK može uticati na vrijednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. international normalised ratio, INR), INR će bolje odražavati dejstvo VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primjene lijeka Dabigatran SK. Do tada, potreban je oprez u interpretaciji INR vrijednosti.

Prelazak sa terapije VKA na lijek Pradaxa®

Primjena VKA treba da se obustavi. Dabigatraneteksilat se može davati čim INR dostigne vrijednost $< 2,0$.

Način primjene

Dabigatran SK 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsule

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 2) 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. Kada se pojavi klinički relevantno krvarenje, terapiju bi trebalo prekinuti. Za više informacija videti odeljak „Testovi koagulacije i njihovo tumačenje”.

Nije ustanovljena efikasnost i bezbjednost specifičnog antagoniste (Praxbind®, idarucizumab) kod pedijatrijskih pacijenata. Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom.

Tabela 2: Faktori koji mogu povećati rizik od krvarenja

Farmakodinamski i farmakokinetički faktori	• Starost ≥ 75 godina
Faktori koji povećavaju nivo dabigatrana u plazmi	• Snažni P-gp[†] inhibitori (videti odeljak Kontraindikacije) • Istovremena primena blagih do umerenih P-gp inhibitora (npr. amjodaron, verapamil, hinidin i tikagrelor)
Farmakodinamske interakcije	• Acetilsalicilna kiselina i drugi inhibitori agregacije trombocita kao što je klopido­grel • 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

† 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. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom ličens 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. Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom. Prekid terapije dabigatranom izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti.
<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.
<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.

Pravila za obustavu terapije prije hirurških ili invazivnih procedura.

Bubrežna funkcija (eGFR u mL/min/1,73 m ²)	Primjenu lijeka Dabigatran SK treba prekinuti prije elektivne hirurške procedure
> 80	24 sata prije
50 - 80	2 dana prije
< 50	Pacijenti nisu bili ispitani (videti odeljak Kontraindikacije).

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.

- Test za internacionalni normalizovani odnos (INR) je nepouzdan kod pacijenata koji primaju lijek Dabigatran SK i prijavljivana su lažno-pozitivna povećanja INR vrijednosti. Zbog toga INR ne treba raditi.
- Razblaženo trombinsko vrijeme (engl. diluted thrombin time, dTT), ekarinsko vrijeme koagulacije (engl. ecarin clotting time, ECT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (engl. activated partial thromboplastin time, aPTT) mogu da obezbijede korisne informacije, ali i njihove rezultate treba tumačiti sa oprezom zbog varijabilnosti između testova.

Vrijeme uzimanja: Antikoagulacioni parametri zavise od vremena kad je uzet uzorak krvi u odnosu na vrijeme kada je uzeta posljednja doza lijeka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon primjene dabigatrana (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 unosa iste doze lijeka.

Predožiranje^{2,3}

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.

Predožiranje 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).

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja^{1,2,5}

Nije ustanovljena efikasnost i bezbjednost specifičnog antagoniste (Praxbind®, idarucizumab) kod pedijatrijskih pacijenata. Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom.

U zavisnosti od kliničke situacije, potrebno je sprovesti odgovarajuću standardnu terapiju, kao što je hirurška hemostaza i nadoknada izgubljene krvi.

Dabigatran SK Kartica za pacijenta sa upozorenjima i savjetovanje

Dabigatran SK Kartica za pacijenta sa upozorenjima je Vašim pacijentima dostupna u pakovanju lijeka. Pacijenta ili negovatelja pedijatrijskog pacijenta treba uputiti da uvek nose sa sobom Karticu za pacijenta sa upozorenjima i da je pokažu prilikom kontakta sa zdravstvenim radnikom. Takođe ih je potrebno savjetovati pregledom kartice za pacijenta sa upozorenjima.

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. 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