



BEREVIN 110 mg, kapsula, tvrda

BEREVIN 150 mg, kapsula, tvrda

Vodič za propisivanje leka u:

- Primarnoj prevenciji venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka ili totalne zamene kolena

Vodič za propisivanje daje preporuke za upotrebu dabigatraneteksilata sa ciljem minimizacije rizika od krvarenja.

BEREVIN (dabigatraneteksilat)

VODIČ ZA PROPISIVANJE LEKA BEREVIN

Preporuke se odnose samo na sledeću indicaciju:

- **Primarna prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka ili totalne zamene kolena**

Ovaj vodič daje preporuke za upotrebu dabigatraneteksilata sa ciljem minimizacije rizika od krvarenja:

- Indikacije
- Kontraindikacije
- Doziranje
- Posebne populacije pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja
- Perioperativno zbrinjavanje
- Testovi koagulacije i njihova interpretacija
- Predoziranje
- Zbrinjavanje komplikacija krvarenja
- Kartica sa upozorenjima za pacijenta (savetovanje)
- Prijavljivanje neželjenih reakcija
- Reference

Ovaj vodič nije zamena za Sažetak karakteristika leka (SmPC) za lek BEREVIN

Vodič za propisivanje leka BEREVIN dostupan je u elektronskoj formi na internet stranici Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u delu Farmakovigilanca/Mjere minimizacije rizika.

INDIKACIJE

Primarna prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka ili totalne zamene kolena.

KONTRAINDIKACIJE

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCL] <30 mL/min)
- Aktivno, klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za obilnije krvarenje. Ovo može da uključuje:
 - postojeću ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju
 - prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja
 - nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine
 - nedavni hirurški zahvat na mozgu, kičmenoj moždini ili očima
 - nedavnu intrakranijalnu hemoragiju
 - prisustvo ezofagealnih variksa ili sumnja na njih
 - arteriovenske malformacije
- vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti.
- Istovremena terapija sa bilo kojim drugim antikoagulansom npr.:
 - nefrakcionisani heparin (engl. *unfractionated heparin*, UFH)
 - heparini niske molekulske mase (enoksaparin, dalteparin itd.)
 - derivati heparina (fondaparinuks, itd.)
 - oralni antikoagulansi (varfarin, rivaroksaban, apiksaban itd.), osim u specifičnim okolnostima. To su prelasci sa jedne na drugu antikoagulacionu terapiju, kada se UFH primenjuje u dozi koja je neophodna za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera ili kada se UFH daje tokom kateterske ablacije zbog atrijske fibrilacije.
- Oštećenje funkcije jetre ili oboljenje jetre koje može da ima uticaj na preživljavanje pacijenta.
- Istovremena primena sa sledećim snažnim P-gp inhibitorima: sistemski primenjenim ketokonazolom, ciklosporinom, itraconazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir.
- Prisustvo veštačkih srčanih zalistaka kod kojih je potrebna antikoagulantna terapija.

DOZIRANJE

Primarna prevencija VTE u ortopedskoj hirurgiji

PREPORUČENA
DOZA

	Početak terapije na dan hirurškog zahvata: 1-4 sata nakon završetka hirurškog zahvata	Doza održavanja počevši od prvog dana nakon hirurškog zahvata	Trajanje primene doze održavanja
Pacijenti nakon elektivnog hirurškog zahvata totalne zamene kolena	jedna kapsula dabigatraneteksilata od 110 mg	220 mg dabigatraneteksilata uzetog jednom dnevno u obliku 2 kapsule od 110 mg	10 dana
Pacijenti nakon elektivnog hirurškog zahvata totalne zamene kuka			28-35 dana

Napomena: Ukoliko nije osigurana hemostaza u postoperativnom periodu, potrebno je odložiti početak lečenja. Ukoliko se sa lečenjem ne započne na sam dan hirurškog zahvata, onda lečenje započeti sa 2 kapsule jednom dnevno.

SMANJENJE DOZE

NIŽA DNEVNA DOZA ZA POSEBNE POPULACIJE

	Početak terapije na dan hirurškog zahvata: 1-4 sata nakon završetka hirurškog zahvata	Doza održavanja počevši od prvog dana nakon hirurškog zahvata	Trajanje primene doze održavanja
Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCL) 30 - 50 mL/min)	jedna kapsula dabigatraneteksilata od 75 mg*	150 mg dabigatraneteksilata uzetog jednom dnevno u obliku 2 kapsule od 75 mg*	10 dana (hirurški zahvat totalne zamene kolena) ili 28 - 35 dana (hirurški zahvat totalne zamene kuka)
Pacijenti koji istovremeno primaju verapamil, amjodaron, hinidin			
Pacijenti koji imaju 75 godina ili stariji			

* Doza leka BEREVIN od 75 mg nije dostupna i stoga to nije pogodno za gorenavedene grupe pacijenata. Kod tih pacijenata treba koristiti druge lekove koji sadrže 75 mg dabigatraneteksilata.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega koji se istovremeno leče verapamilom, potrebno je razmotriti sniženje doze dabigatraneteksilata na 75 mg dnevno.

PREPORUKE ZA PROCENU BUBREŽNE FUNKCIJE KOD SVIH PACIJENATA

Bubrežnu funkciju treba procenjivati izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCL) *Cockcroft-Gault*-ovom* metodom **pre početka terapije dabigatraneteksilatom** kako bi se isključili pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (tj. CrCL <30 mL/min).

Bubrežnu funkciju takođe treba procenjivati kada se posumnja na slabljenje funkcije bubrega **tokom lečenja** (npr. hipovolemija, dehidratacija i u slučaju istovremene primene određenih lekova).

Kod starijih pacijenata (>75 godina) ili kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, bubrežnu funkciju treba procenjivati najmanje jednom godišnje.

*Cockcroft-Gault formula

Za kreatinin u mg/dL

$$\frac{(140 - \text{starost [godine]} \times \text{težina [kg]})}{72 \times \text{serumski kreatinin } \left[\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right]} \quad (\times 0,85 \text{ za žene})$$

Za kreatinin u μmol/L

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{starost [godine]} \times \text{težina [kg]})}{\text{serumski kreatinin } \left[\frac{\mu\text{mol}}{\text{L}}\right]} \quad (\times 0,85 \text{ za žene})$$

PRELAZAK NA DRUGI LEK

Prelazak sa terapije dabigatraneteksilatom na parenteralni antikoagulans

Preporučuje se da se sačeka 24 sata nakon poslednje doze, pre nego što se pređe sa dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans.



Poslednja doza
dabigatraneteksilata



Sačekati 24 sati



Započeti lečenje parenteralnim
antikoagulansom

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na dabigatraneteksilat



Prethodni parenteralni antikoagulans



Započeti primenu dabigatraneteksilata 0-2 sata
pre vremena kada bi trebalo dati sledeću dozu
parenteralnog antikoagulansa



Ne davati predviđenu dozu
parenteralnog antikoagulansa

Način primene

Dabigatraneteksilat, kapsule su namenjene za oralnu upotrebu.

- Kapsule se mogu uzeti sa hranom ili bez nje. Dabigatraneteksilat, kapsule treba progutati cele, sa čašom vode, kako bi se olakšalo da dospeju do želuca.
- Pacijente treba uputiti da ne lome, ne žvaću i ne prazne pelete iz kapsule, jer to može povećati rizik od krvarenja.

POSEBNE POPULACIJE PACIJENATA SA POVEĆANIM RIZIKOM OD KRVARENJA

Pacijenti sa povećanim rizikom od krvarenja (videti Tabelu 1) treba da budu klinički pažljivo praćeni na znakove krvarenja ili anemije, naročito ako su faktori rizika kombinovani. Neočekivani pad u

vrednostima hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog pritiska zahteva da se pronađe mesto krvarenja. Odluku o prilagođavanju doze donosi lekar, nakon procene potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinačnog pacijenta (videti gore u tekstu). Test koagulacije (videti deo o testovima koagulacije i njihovim interpretacijama) može da pomogne da se prepoznaju pacijenti sa povećanim rizikom od krvarenja izazvanim prevelikom izlaganju dabigatranu. Kada se prepozna prevelika izloženost dabigatranu kod pacijenata pod visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se da se uzima smanjena doza od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta dnevno. Kada se pojavi klinički značajno krvarenje, terapiju treba prekinuti. U situacijama po život opasnog ili nekontrolisanog krvarenja, kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva dabigatrana, dostupan je specifičan antagonist Praxbind® (idarucizumab). Nije ustanovljena efikasnost i bezbednost idarucizumaba kod pedijatrijskih pacijenata.

Tabela 1*: Faktori koji mogu da povećaju rizik od krvarenja	
Farmakodinamski i farmakokinetički faktori	Starost ≥ 75 godina
Faktori koji povećavaju koncentracije dabigatrana u plazmi	Značajni: • Umereno oštećenje funkcije bubrega kod odraslih pacijenata (30-50 mL/min CrCL) [†] • Snažni P-gp inhibitori (videti odeljke 4.3 i 4.5) • Istovremena primena blagih do umerenih P-gp [†] inhibitora (npr. amjodaron, verapamil, hinidin i tikagrelor; videti odeljak 4.5) Manje značajni: Mala telesna masa (<50 kg) kod odraslih pacijenata
Farmakodinamske interakcije	• ASK i drugi inhibitori agregacije trombocita kao što je klopido­gre­l • NSAIL [#] • SSRI ili SNRI [#] • Ostali lekovi koji mogu narušiti hemostazu
Bolesti/postupci sa posebnim rizikom od krvarenja	• Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije • Trombocitopenija ili funkcionalni trombocitni defici­ti • Ezofagitis, gastritis ili gastroezofagealni refluks • Nedavna biopsija, velika trauma • Bakterijski endokarditis

* Za posebne populacije pacijenata kojima je potrebno smanjenje doze, videti odeljak “Doziranje”

[†] CrCL: Klirens kreatinina; P-gp: P-glikoprotein.

[#] NSAIL: nesteroidni antiinflamatorni lekovi; SSRI-i: selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina; SNRI-i: inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina.

PERIOPERATIVNO ZBRINJAVANJE

Hirurške i druge intervencije

Pacijenti koji primenjuju dabigatraneteksilat a podvrgnuti su hirurškim ili drugim invazivnim procedurama, u povećanom su riziku od krvarenja. Zbog toga, hirurške intervencije mogu da iziskuju privremenu obustavu terapije dabigatraneteksilatom.

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, klirens dabigatrana može da potraje duže. Ovo treba uzeti u obzir pre svake procedure.

Hitni hirurški zahvati ili hitne procedure

Primenu dabigatraneteksilata treba privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva dabigatrana, dostupan je specifičan antagonist (PRAXBIND, idarucizumab)⁸.

Poništavanje antikoagulantnog dejstva dabigatrana izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti. Terapija dabigatraneteksilatom može se ponovo započeti 24 sata nakon primene idarucizumaba (PRAXBIND), ako je pacijent klinički stabilan i ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.

Subakutni hirurški zahvati/intervencije

Primenu dabigatraneteksilata potrebno je privremeno prekinuti. Ukoliko postoji mogućnost, hirurški zahvat/intervenciju je potrebno odložiti za najmanje 12 sati nakon primene poslednje doze. Ako se hirurški zahvat ne može odložiti, rizik od krvarenja se može povećati. Potrebno je proceniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Elektivni hirurški zahvati

Ukoliko postoji mogućnost, primenu dabigatraneteksilata je potrebno prekinuti najmanje 24 sata pre invazivnih ili hirurških procedura. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog hirurškog zahvata, što može zahtevati potpunu hemostazu, razmotriti prekid primene dabigatraneteksilata 2-4 dana pre hirurškog zahvata.

U tabeli 2 su sumirana pravila za prekid terapije.

Tabela 2: Pravila za prekid terapije pre invazivnih ili hirurških procedura			
Funkcija bubrega (CrCL u mL/min)	Procenjeno poluvreme eliminacije (sati)	Primenu dabigatraneteksilata treba prekinuti pre elektivnog hirurškog zahvata	
		Veliki rizik od krvarenja ili veliki hirurški zahvat	Standardni rizik
≥80	~ 13	2 dana pre	24 sata pre
≥50-<80	~ 15	2-3 dana pre	1-2 dana pre
≥30-<50	~ 18	4 dana pre	2-3 dana pre (>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 epiduralnog katetera. Posle uklanjanja katetera potrebno je da prođe interval od najmanje 2 sata pre primene prve doze leka koji sadrži dabigatraneteksilat. Ovi pacijenti iziskuju učestalu opservaciju kako bi se prepoznali neurološki znaci i simptomi spinalnog ili epiduralnog hematoma.

TESTOVI KOAGULACIJE I NJIHOVA INTERPRETACIJA

Lečenje dabigatraneteksilatom ne zahteva rutinsko kliničko praćenje^{2,3}. U slučaju sumnje na predoziranje ili kod pacijenata lečenih dabigatraneteksilatom koji traže hitnu medicinsku pomoć, ili pre hirurške intervencije, preporučuje se proceniti njihov antikoagulacioni status.

- **Internacionalni normalizovani odnos (engl. *International Normalised Ratio*, INR)**

INR je nepouzdan kod pacijenata koji se leče dabigatraneteksilatom i ne treba ga određivati.

- **Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *Activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT)**

aPTT test je aproksimativni indikator intenziteta antikoagulantnog dejstva, ali nije pogodan za preciznu kvantifikaciju antikoagulantnog dejstva.

- **Razblaženo trombinsko vreme (engl. *diluted thrombin time*, dTT), trombinsko vreme (engl. *thrombin time*, TT), ekarinsko vreme koagulacije (engl. *ecarin clotting time*, ECT)**

Postoji bliska korelacija između koncentracije dabigatrana u plazmi i stepena njegovog antikoagulantnog dejstva. Za kvantitativno merenje koncentracije dabigatrana u plazmi, razvijeno je nekoliko kalibrisanih testova zasnovanih na dTT⁴⁻⁷. Rezultat merenja razblaženog trombinskog vremena (dTT) od **> 67 ng/mL koncentracije dabigatrana u plazmi** pre uzimanja sledeće doze leka može biti povezano sa povećanim rizikom od krvarenja. Normalne vrednosti izmerenog dTT ukazuju da ne postoji klinički relevantno antikoagulantno dejstvo dabigatrana. TT i ECT tetsovi mogu pružiti korisne informacije, ali ovi testovi nisu standardizovani.

Tabela 3: Granične vrednosti testova koagulacije pri minimalnoj koncentraciji (tj. neposredno pre sledećeg unosa leka) koje mogu biti povezane sa povećanim rizikom od krvarenja.

Napomena: U prvih 2-3 dana nakon hirurškog zahvata postoji mogućnost lažno produženih vrednosti ovih testova.^{1,2}

Test (vrednost na kraju intervala doziranja)	
dTT [ng/mL]	>67
ECT [x-puta od gornje granice normalne vrednosti]	nema podataka*
aPTT [x-puta od gornje granice normalne vrednosti]	>1,3
INR	ne treba određivati

* ECT nije meren kod pacijenata koji se leče radi prevencije VTE-a nakon hirurškog zahvata ugradnje kuka ili kolena sa dozom od 220 mg dabigatraneteksilata jednom dnevno.

Vremenska tačka merenja: Antikoagulantni parametri zavise od vremena kada je uzet uzorak krvi u odnosu na vreme kada je uzeta prethodna doza leka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon uzimanja dabigatraneteksilata (~maksimalna koncentracija) će imati drugačije (više) rezultate u svim testovima koagulacije u poređenju sa uzrokom uzetim 20-28 sati (vrednosti pri kraju intervala doziranja) nakon unosa iste doze.

PREDOZIRANJE¹

U slučaju sumnje na predoziranje, testovi koagulacije mogu da pomognu da se odredi rizik od krvarenja. Prekomerna inhibicija koagulacije može da zahteva prekid terapije dabigatraneteksilatom. S obzirom na to da se dabigatran izlučuje uglavnom putem bubrega, mora se održavati odgovarajuća diureza. Kako je vezivanje za proteine nisko, dabigatran se može ukloniti dijalizom; postoji ograničeno kliničko iskustvo koje bi pokazalo korisnost ovog pristupa u kliničkim studijama. Predoziranje dabigatraneteksilatom može dovesti do krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, lečenje dabigatraneteksilatom treba prekinuti, a izvor krvarenja treba ispitati (videti odeljak “Zbrinjavanje komplikacija krvarenja”). Opšte suportivne mere kao što je oralna primena aktivnog uglja se mogu razmotriti u cilju smanjenja apsorpcije dabigatrana.

ZBRINJAVANJE KOMPLIKACIJA KRVARENJA^{1,8}

U situacijama kada je potrebno brzo poništavanje antikoagulantnog dejstva dabigatraneteksilata (životno ugrožavajuće ili nekontrolisano krvarenje ili prilikom hitnih hirurških zahvata ili hitnih procedura) dostupan je specifičan antagonist (PRAXBIND, idarucizumab). Zavisno od kliničke situacije, treba razmotriti uvođenje odgovarajuće suportivne terapije kao što je hirurška hemostaza i nadoknada volumena krvi. Treba razmotriti davanje sveže pune krvi, sveže zamrznute plazme i/ili koncentrata trombocita u slučajevima prisutne trombocitopenije ili ako su korišćeni antitrombocitni lekovi dugog dejstva. Može se razmotriti primena koncentrata faktora koagulacije (aktiviranih ili neaktiviranih) ili rekombinantnog faktora VIIa. Međutim, klinički podaci su veoma ograničeni.

KARTICA SA UPOZORENJIMA ZA PACIJENTA (SAVETOVANJE)

Kartica sa upozorenjima za pacijenta je dostupna u okviru pakovanja leka koji će Vaš pacijent dobiti. Pacijenta treba uputiti da nosi Karticu sa upozorenjima za pacijenta uvek sa sobom i da je pokaže prilikom posete lekaru. Pacijenta treba savetovati o potrebi pridržavanja terapije, o mogućim znakovima krvarenja i kada treba da zatraže medicinsku pomoć.

PRIJAVLJIVANJE NEŽELJENIH REAKCIJA

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

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.cinmed.me i slanjem:
 - poštom ili lično na adresu Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Odjeljenje za farmakovigilancu, Bul. Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica
 - telefonom na +382 (0) 20 310 280
 - faksom na +382 (0) 20 310 581 ili
 - elektronskom poštom na nezelenadejstva@cinmed.me

- popunjavanjem ONLINE prijave kojoj možete pristupiti klikom ili skeniranjem QR koda ispod



Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek BEREVIN u Crnoj Gori, koristeći kontakt podatke u nastavku:

Glosarij d.o.o.
Vojislavljevića 76
81000 Podgorica, Crna Gora
Telefon: 020/642-495
e-mail: PV@glosarij.me

Reference:

1. van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103:1116–1127.
2. Liesenfeld K-H et al. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527–537.
3. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292–303.
4. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France).
www.clottingtesting.com
5. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain).
www.instrumentationlaboratory.com
6. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria).
www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont
7. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany)
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
8. Pollack C et al. NEJM 2015; 373: 511-20