



BEREVIN 110 mg, kapsula, tvrda

BEREVIN 150 mg, kapsula, tvrda

Vodič za propisivanje leka u:

- Terapiji venske tromboembolije (VTE) i prevenciji rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 8 godina ili starijih

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 pedijatrijsku indikaciju:

- **Terapija venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 8 godina ili starijih**

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 Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED), u dijelu Farmakovigilanca/Mjere minimizacije rizika.

INDIKACIJA

Terapija venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 8 godina ili starijih.

KONTRAINDIKACIJE

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka
- Vrednost eGFR $<50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$
- 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 antikoagulantnu 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 atrijalne 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, itrakonazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir.
- Prisustvo veštačkih srčanih zalistaka kod kojih je potrebna antikoagulantna terapija.

DOZIRANJE

Dabigatraneteksilat treba uzimati **dva puta dnevno**, jednu dozu ujutru i jednu dozu uveče, približno u isto vreme svakog dana. Interval između doza treba da bude što je moguće približniji intervalu od 12 sati.

Kapsule lekova koji sadrže dabigatraneteksilat mogu se primeniti kod pedijatrijskih pacijenata u uzrastu od 8 godina ili više koji mogu da progutaju cele kapsule. Preporučena doza je zasnovana na težini i uzrastu pacijenta, kao što je prikazano u Tabeli 1. Sa napredovanjem lečenja potrebno je prilagoditi dozu u skladu sa telesnom težinom i uzrastom. Za kombinacije telesne težine i uzrasta koje nisu navedene u tabeli doziranja, ne mogu da se dati preporuke za doziranje.

Tabela 1: Pojedinačne i ukupne dnevne doze dabigatraneteksilata u miligramima (mg) prema težini u kilogramima (kg) i uzrastu u godinama pacijenta.

Kombinacije telesne težine/godine		Pojedinačna doza u mg	Ukupna dnevna doza u mg
Težina u kg	Uzrast 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
21 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

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

300 mg: dve kapsule od 150 mg ili četiri kapsule od 75 mg*

260 mg: jedna kapsula od 110 mg i plus jedna kapsula od 150 mg ili jedna kapsula od 110-mg i dve kapsule od 75 mg*

220 mg: dve kapsule od 110 mg

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

150 mg: jedna kapsula 150 mg ili dve kapsule od 75 mg*

* Doza leka BEREVIN od 75 mg nije dostupna, stoga to nije pogodno za gorenavedene grupe pacijenata. Za te pacijente treba koristiti druge lekove koji sadrže 75 mg dabigatraneteksilata.

Dužina terapije

Trajanje terapije mora da se prilagodi individualnim potrebama na osnovu procene odnosa koristi i rizika.

PREPORUKE ZA PROCENU BUBREŽNE FUNKCIJE

- Pre početka lečenja lekom koji sadrži dabigatraneteksilat, potrebno je odrediti procenjenu brzinu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) primenom *Schwartz*-ove formule (proveriti u nadležnoj laboratoriji koja se metoda koristi za procenu kreatinina).
- Lečenje pedijatrijskih pacijenata dabigatraneteksilatom sa eGFR <50 mL/min/1,73m² je kontraindikovano (videti odeljak Kontraindikacije).
- Pacijente sa eGFR ≥ 50 mL/min/1,73m² je potrebno lečiti dozom u skladu sa relevantnim režimom doziranja (videti Tabelu 1).

PRELAZAK NA DRUGI LEK

Prelazak sa terapije dabigatraneteksilatom na parenteralni antikoagulans

Preporučuje se da se sačeka 12 sati nakon poslednje doze, pre nego što se pređe sa dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans.



Poslednja doza
dabigatraneteksilata



Sačekati 12 sati



Započeti lečenje parenteralnim
antikoagulansom i prekinuti primenu
dabigatraneteksilata

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na dabigatraneteksilat

Potrebno je prekinuti primenu parenteralnog antikoagulansa i započeti primenu dabigatraneteksilata 0-2 sata pre vremena kada bi trebalo dati sledeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuirane terapije [npr. intravenski nefrakcionisani heparin (engl. *Unfractionated Heparin*, UFH)].



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

Prelazak sa terapije dabigatraneteksilatom na antagoniste vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA):

Pacijenti treba da da započnu primenu VKA 3 dana pre prekida terapije dabigatraneteksilatom.



Zbog toga što dabigatraneteksilat može da utiče na vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalised Ratio*, INR), vrednost INR će bolje odražavati dejstvo VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primene dabigatraneteksilata. Do tada, INR vrednosti treba interpretirati sa oprezom.

Prelazak sa VKA na terapiju dabigatraneteksilatom

Primenu VKA treba prekinuti. Dabigatraneteksilat se može davati čim INR dostigne vrednost $<2,0$.



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

Kod pacijenata kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja (videti Tabelu 2) potrebno je pažljivo pratiti znake ili simptome krvarenja ili anemije, naročito u slučaju kombinacije više faktora rizika. Neobjašnjiv pad vrednosti hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog pritiska zahteva da se pronađe mesto krvarenja. Kada se pojavi klinički značajno krvarenje, terapiju treba prekinuti. Za više informacija videti odeljak “Testovi koagulacije i njihova interpretacija”.

Nije ustanovljena efikasnost i bezbednost specifičnog antagoniste (PRAXBIND, idarucizumab) kod pedijatrijskih pacijenata.

Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom.

Tabela 2*: Faktori koji mogu da povećaju rizik od krvarenja	
Faktori koji povećavaju koncentraciju 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 (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

[†] P-gp: P-glikoprotein; istovremena primena P-gp inhibitora nije proučavana kod pedijatrijskih pacijenata, ali može povećati rizik od krvarenja;

[#] 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. Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom. Poništavanje antikoagulantnog dejstva dabigatrana izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti.

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 (za kardioverziju videti tekst iznad).

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 dabigatrineteksilata 2-4 dana pre hirurškog zahvata.

U tabeli 3 su navedena pravila za prekid terapije pre invazivnih ili hirurških postupaka kod pedijatrijskih pacijenata.

Tabela 3: Pravila za prekid terapije pre invazivnih ili hirurških postupaka kod pedijatrijskih pacijenata	
Funkcija bubrega (eGFR u mL/min/1,73 m ²)	Prekinuti primenu dabigatrana pre elektivnog hirurškog zahvata
>80	24 sata pre
50-80	2 dana pre
<50	Ovi pacijenti nisu bili ispitivani (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 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 lekovima koji sadrže dabigatraneteksilat ne zahteva rutinsko kliničko praćenje^{3,4}. Merenje antikoagulantnog dejstva dabigatrana može da bude od pomoći u otkrivanju prekomerno velike izloženosti dabigatranu u prisustvu dodatnih faktora rizika.

- **Internacionalni normalizovani odnos (INR)** je nepouzdan kod pacijenata koji se leče dabigatraneteksilatom i prijavljivana su lažno-pozitivna povećanja INR vrednosti. Zbog toga INR ne treba određivati.

- **Razblaženo trombinsko vreme (engl. *diluted thrombin time*, dTT), ekarinsko vreme koagulacije (engl. *ecarin clotting time*, ECT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *activated partial thromboplastin time*, aPTT)** mogu da obezbede korisne informacije, ali i njihove rezultate treba interpretirati sa oprezom zbog varijabilnosti između testova.

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 10-16 sati (vrednosti pri kraju intervala doziranja) nakon unosa iste doze.

PREDOZIRANJE^{1,2}

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; kod odraslih pacijenata 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”).

ZBRINJAVANJE KOMPLIKACIJA KRVARENJA^{1,4}

Efikasnost i bezbednost specifičnog antagoniste (PRAXBIND, idarucizumab) nije ustanovljena kod pedijatrijskih pacijenata. Dabigatraneteksilat se može ukloniti hemodijalizom.

Zavisno od kliničke situacije, treba razmotriti uvođenje odgovarajuće suportivne terapije kao što je hirurška hemostaza i nadoknada volumena krvi.

KARTICA SA UPOZORENJIMA ZA PACIJENTA (SAVETOVANJE)

Kartica sa upozorenjima za pacijenta je dostupna pacijentu u okviru pakovanja leka. Pacijenta ili negovatelja pedijatrijskog pacijenata treba uputiti da nosi Karticu sa upozorenjima za pacijenta uvek sa sobom i da je pokaže prilikom posete lekaru. Pacijenta ili negovatelja pedijatrijskog pacijenata uputiti da je potrebno da se upoznaju sa sadržajem informacija kartice za pacijenta.

PRIJAVLJIVANJE NEŽELJENIH REAKCIJA

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Institutu za ljekove 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 ljekove 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. Pollack C et al. NEJM 2015; 373: 511-20