

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka Institutu za lijekove i medicinska sredstva (CInMED):

Institut za lijekove i medicinska sredstva
Odjeljenje za farmakovigilancu
Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

tel: +382 (0) 20 310 280

fax: +382 (0) 20 310 581

www.cinmed.me

nezelenadejstva@cinmed.me

putem IS zdravstvene zaštite

QR kod za online prijavu sumnje na neželjeno dejstvo lijeka:



Sumnju na neželjene reakcije na lijek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lijek Daxanlo, koristeći kontakt podatke u nastavku:

D.S.D. „KRKA d.d. Novo mesto“ Slovenija - predstavništvo Podgorica

Svetlane Kane Radević br. 3, 81000 Podgorica, Crna Gora

Telefon +382 20 671 309

E-mail: info.me@krka.biz



D.S.D. „KRKA d.d. Novo mesto“ Slovenija - predstavništvo Podgorica, Svetlane Kane Radević br. 3, 81000 Podgorica, Crna Gora

Važne informacije o merama minimizacije rizika za zdravstvene stručnjake

Daxanlo (dabigatraneteksilat)

Vodič za propisivanje leka Daxanlo u pedijatrijskoj indikaciji

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

- Indikacije
- Kontraindikacije
- Doziranje
- Posebne populacije pacijenata sa potencijalno većim rizikom od krvarenja
- Perioperativno zbrinjavanje
- Testovi koagulacije i njihovo tumačenje
- Predoziranje
- Zbrinjavanje komplikacija krvarenja
- Daxanlo Kartica sa upozorenjima za pacijenta (savetovanje)
- Prijavljivanje neželjenih reakcija
- Reference

Ovaj Vodič nije zamjena za Sažetak karakteristika lijeka za lijek Daxanlo. Vodič za propisivanje lijeka Daxanlo dostupan je u elektronskoj formi na internet stranici Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u dijelu Farmakovigilanca/Mjere minimizacije rizika.

INDIKACIJE

Lečenje venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) i prevencija rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata od njihovog rođenja* do manje od 18 godina starosti.

*Farmaceutski oblici leka namenjeni deci mlađoj od 8 godina nisu registrovani u Republici Srbiji.

KONTRAINDIKACIJE

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu
- Vrednost eGFR <50 mL/min/1,73m²
- Aktivno, klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za veće krvarenje. Ovo može uključivati:
 - trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju
 - prisustvo malignih neoplazmi s visokim rizikom od krvarenja
 - nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine
 - nedavni hirurški zahvat na mozgu, kičmenoj moždini ili očima
 - nedavno intrakranijalno krvarenje
 - poznate ili suspektne ezofagealne varikozitete
 - arteriovenske malformacije
 - vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istovremena terapija sa bilo kojim drugim antikoagulansom, npr.:
 - nefrakcionisanim heparinom (NFH)
 - heparinima niske molekulske mase (enoksaparin, dalteparin, itd.)
 - derivatima heparina (fondaparinuks, itd.)
 - oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, itd.) osim u specifičnim okolnostima. To su prelazak sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju, zatim kada se NFH daje u dozi potrebnoj za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera ili kad se NFH daje tokom kateterske ablacije zbog atrijalne fibrilacije.

- Oštećenje funkcije jetre ili bolest jetre koja 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.

DOZIRANJE¹

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 - 75 mg, 110 mg, 150 mg

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

Kombinacije telesne težine/godine		Pojedinačna doza u mg	Ukupna dnevna doza u mg
Težina u kg	Uzrast u godinama		
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 i plus jedna kapsula 110 mg
150 mg: jedna kapsula 150 mg ili dve kapsule od 75 mg

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 (eGFR) primenom Schwartz-ove formule (proveriti u nadležnoj laboratoriji koju metodu koriste 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).

PROMENA TERAPIJE

Prelazak sa terapije dabigatraneteksilatom na parenteralni antikoagulans

Preporučuje se da se sačeka 12 sati nakon primene poslednje doze, pre prelaska sa dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans.

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na dabigatraneteksilat

Primenu parenteralnog antikoagulansa treba prekinuti i uvesti dabigatraneteksilat 0–2 sata pre termina kada bi trebalo uzeti sledeću dozu dosadašnje terapije, ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog lečenja (npr. intravenskim nefrakcionisanim heparinom (NFH)).

Prelazak sa terapije dabigatraneteksilatom na antagoniste vitamina K (VKA)

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

Zbog toga što dabigatraneteksilat može da utiče na internacionalni normalizovani odnos (engl. International Normalised Ratio, INR), vrednost INR će bolje odražavati dejstvo VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prestanka uzimanja dabigatraneteksilata. Do tada, vrednosti INR treba pažljivo tumačiti.

Promena terapije sa VKA na terapiju dabigatraneteksilatom

VKA treba prekinuti. Dabigatraneteksilat se može dati čim INR bude <2,0.

Način primene

Dabigatraneteksilat - 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsule

Ovaj lek je namenjen za oralnu primenu.

- Kapsule se mogu uzimati sa hranom ili bez nje. Treba progutati celu kapsulu sa čašom vode kako bi se omogućilo da lakše dospe do želuca.
- Pacijente treba uputiti da ne lome, ne žvaću i ne prazne pelete iz kapsule jer može doći do povećanog rizika od krvarenja.

POSEBNE POPULACIJE PACIJENATA SA POTENCIJALNO VEĆIM RIZIKOM OD KRVARENJA

Pacijente kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja (videti Tabelu 2) potrebno je pažljivo pratiti zbog znakova ili simptoma krvarenja ili anemije, naročito u slučaju kombinacije više faktora rizika. Neobjašnjiv pad vrednosti hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog pritiska zahteva otkrivanje mesta krvarenja. Kada se pojavi klinički relevantno krvarenje, potrebno je prekinuti lečenje. Za više informacija videti odeljak "Testovi koagulacije i njihovo tumačenje".

Kod pedijatrijskih pacijenata nije ustanovljena efikasnost i bezbednost specifičnog antagoniste (idarucizumab). Dabigatraneteksilat se može ukloniti hemodijalizom.

Tabela 2: Faktori rizika koji mogu povećati rizik od krvarenja*	
Faktori koji povećavaju nivo dabigatraneteksilata u plazmi	• Snažni inhibitori P-gp† (videti odeljak Kontraindikacije) • Blagi do umereni P-gp inhibitori (npr. amjodaron, verapamil, hinidin i tikagrelor) * Istovremena upotreba dabigatraneteksilata sa P-gp inhibitorima nije ispitana kod pedijatrijskih pacijenata, ali se može povećati rizik od krvarenja.
Farmakodinamske interakcije	• Acetilsalicilna kiselina i drugi inhibitori agregacije trombocita kao što je klopido­grel • Nesteroidni antiin­flamatorni lekovi (NSAIL) • SSRI-i ili SNRI-i† • Drugi lekovi koji mogu negativno uticati na hemostazu
Bolesti/procedure sa posebnim rizikom od krvarenja	• Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije • Trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita • Ezofagitis, gastritis i gastroezofagealni refluks • Nedavna biopsija, teža trauma • Bakterijski endokarditis

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

PERIOPERATIVNO ZBRINJAVANJE

Hirurški zahvati i intervencije

Pacijenti koji se leče lekovima koji sadrže dabigatraneteksilat, a podvrgnuti su hirurškim ili invazivnim procedurama su pod povećanim rizikom od krvarenja. Stoga hirurške intervencije mogu da uslove privremeni prekid terapije dabigatraneteksilatom. Klirens dabigatraneteksilata kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom može biti produžen. To je potrebno uzeti u obzir pre svih intervencija.

Hitni hirurški zahvati ili hitne procedure

Primena leka koji sadrži dabigatraneteksilat se mora privremeno prekinuti. Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom.

Poništavanje terapije dabigatraneteksilatom izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti.

Subakutni hirurški zahvati/intervencije

Primenu leka koji sadrži dabigatraneteksilat potrebno je privremeno prekinuti. Hirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnost, odložiti za najmanje 12 sati nakon primene poslednje doze. Ako se hirurški zahvat ne može odložiti, rizik od krvarenja može biti povećan. Potrebno je proceniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Elektivni hirurški zahvati

Ukoliko postoji mogućnost, primenu leka koji sadrži dabigatraneteksilat je potrebno prekinuti najmanje 24 sata pre invazivnih ili hirurških proce­dura. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog hirurškog zahvata, u kome može biti neophodna potpuna hemo­staza, razmotriti prekid primene leka koji sadrži dabigatraneteksilat 2-4 dana pre hirurškog zahvata.

Pravila prekida primene terapije pre invazivnih ili hirurških intervencija za pedijatrijske pacijente:

Bubrežna funkcija (eGFR u mL/min/1.73m ²)	Prekid primene dabigatraneteksilata 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 se povećati u slučajevima traumatske ili ponovljene punkcije, kao i kod dugotrajne upotrebe epiduralnog katetera. Nakon uklanjanja katetera, potreban je interval od najmanje 2 sata pre primene prve doze leka koji sadrži dabigatraneteksilat. Takvi pacijenti zahtevaju redovno praćenje kako bi se otkrili neurološki znakovi i simptomi zbog mogućnosti razvoja spinalnog ili epiduralnog hematoma.

TESTOVI KOAGULACIJE I NJIHOVO TUMAČENJE

Lečenje dabigatraneteksilatom ne zahteva rutinsko kliničko praćenje.^{3,4} Merenje antikoagulantnog dejstva dabigatrana može biti korisno u otkrivanju prekomerno visoke izloženosti dabigatranu u prisustvu dodatnih faktora rizika.

- INR test je nepouzdan za pacijente koji primenjuju dabigatraneteksilat i prijavljivani su lažno pozitivni porasti INR-a, i zbog toga ga 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.

- Donje granične vrednosti testova koagulacije za pedijatrijsku populaciju, koji mogu ukazati na povećan rizik od krvarenja, nisu poznati.

Vreme uzimanja: 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 primene dabigatraneteksilata (maksimalna koncentracija) imaće različite (više) rezultate u svim testovima koagulacije u odnosu na uzorak krvi uzet 10-16 sati (vrednosti pri kraju intervala doziranja) nakon unosa iste doze leka..

PREDOZIRANJE ^{2,3}

Prekomerna inhibicija koagulacije može da zahteva prekid lečenja lekom koji sadrži dabigatraneteksilat. S obzirom da se dabigatraneteksilat izlučuje uglavnom putem bubrega, mora se održavati adekvatna diureza. Kako je vezivanje za proteine plazme slabo, dabigatraneteksilat se može ukloniti dijalizom; kliničko iskustvo u efektima dijalize u slučaju predoziranja je ograničeno. Predoziranje dabigatraneteksilatom može dovesti do krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija lečenje se mora prekinuti, a izvor krvarenja treba da se ispita (videti odeljak “Zbrinjavanje komplikacija krvarenja”).

ZBRINJAVANJE KOMPLIKACIJA KRVARENJA ^{1,2,5}

Efikasnost i bezbednost specifičnog antagoniste (idarucizumab) nije ustanovljena kod pedijatrijskih pacijenata. Dabigatraneteksilat se može ukloniti dijalizom. U zavisnosti od kliničke situacije, potrebno je uvesti simptomatsku terapiju, kao što je hirurška hemostaza i nadoknada volumena krvi.

DAXANLO KARTICA SA UPOZORENJIMA ZA PACIJENTA (SAVETOVANJE)

Uz svako pakovanje leka priložena je i ***Kartica sa upozorenjima za pacijenta***. Pacijenta ili negovatelja pedijatrijskog pacijenta treba uputiti da u svakom trenutku nosi ***Karticu sa upozorenjima za pacijenta*** sa sobom i da je pokaže relevantnim zdravstvenim radnicima. Takođe ih je potrebno savetovati o potrebi pridržavanja terapije i informisanju lekara o drugim lekovima koje uzimaju/uzima njihovo dete istovremeno sa lekom koji sadrži dabigatraneteksilat, o znakovima krvarenja i kada treba da potraže medicinsku pomoć.

REFERENCE

1. Daxanlo Sažetak karakteristika leka
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

[illegible]