

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 primarnoj prevenciji venske tromboembolije
(VTE) uz doziranje jednom dnevno

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

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 bilo koju pomoćnu supstancu
- Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCL] <30 mL/min)
- Aktivno, klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje koje 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
 - prisustvo 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 ili oboljenje jetre koja 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

PREPORUČENA DNEVNA DOZA

220 mg jednom dnevno, 2 kapsule od 110 mg

Tabela 1	Terapiju započeti na dan hirurškog zahvata, 1 - 4 sata nakon završetka hirurškog zahvata	Doza održavanja počinje prvog dana nakon hirurškog zahvata	Trajanje primene doze održavanja
Pacijenti nakon elektivnog hirurškog zahvata totalne zamene kolena	Jedna kapsula od 110 mg dabigatraneteksilata	220 mg dabigatraneteksilata jednom dnevno u obliku 2 kapsule od 110 mg	10 dana
Pacijenti nakon elektivnog hirurškog zahvata totalne zamene kuka			28–35 dana

Napomena: Kod oba tipa operacije, ako nije postignuta hemostaza u postoperativnom periodu, početak terapije treba odložiti. Ako terapija ne počne na dan operacije, onda treba da se započne sa 2 kapsule jednom dnevno.

SMANJENJE DOZE

MANJE DOZE ZA POSEBNE POPULACIJE

150 mg jednom dnevno, 2 kapsule od 75 mg

Tabela 2	Terapiju započeti na dan hirurškog zahvata, 1–4 sata nakon njenog završetka	Doza održavanja počinje prvog dana nakon hirurškog zahvata	Trajanje primene doze održavanja
Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCL) 30 - 50 mL/min)	Jedna kapsula od 75 mg abigatraneteksilata	150 mg bigatraneteksilata jednom dnevno, 2 kapsule od 75 mg	10 dana (hirurški zahvat totalne zamene kolena) ili 28-35 dana (hirurški zahvat totalne zamene kuka)
Pacijenti koji istovremeno dobijaju verapamil, amjodaron, hinidin			
Pacijenti koji imaju 75 godina i više			

Za pacijente koji imaju umereno oštećenje funkcije bubrega i istovremeno se leče verapamilom, potrebno je razmotriti smanjenje doze leka koji sadrži dabigatraneteksilat na 75 mg jednom dnevno.

PREPORUKA ZA PROCENU BUBREŽNE FUNKCIJE KOD SVIH PACIJENATA

- Bubrežna funkcija se procenjuje tako da se izračuna klirens kreatinina (CrCL) korićenjem Cockcroft-Gault-ove metode* pre početka lečenja lekom koji sadrži dabigatraneteksilat, kako bi se isključili pacijenti s teškim oštećenjem funkcije bubrega (tj. CrCL < 30 mL/min).
- Bubrežna funkcija takođe treba da se proceni kada se sumnja na smanjenje bubrežne funkcije tokom lečenja (npr. hipovolemija, dehidracija, i u slučaju istovremene primene određenih lekova).

*Cockcroft-Gault-ova formula

Za kreatinin u mg/dL

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

Za kreatinin u μmol/L

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

PRELAZAK NA DRUGI LEK

Sa terapije dabigatraneteksilatom na parenteralni antikoagulans

Preporučeno je da se sačeka 24 sata nakon primene poslednje doze pre prelaska sa leka koji sadrži dabigatraneteksilat na parenteralni antikoagulans.

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na dabigatraneteksilat

Potrebno je prekinuti primenu parenteralnog antikoagulanasa i započeti s lekom koji sadrži dabigatraneteksilat 0-2 sata pre termina predviđenog za sledeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog lečenja (npr. intravenskim nefrakcionisanim heparinom (NFH)).

Način primene

- Lek Daxanlo 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 povećani rizik od krvarenja (videti Tabelu 3) 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. Testovi koagulacije mogu da pomognu u identifikaciji pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja izazvanim prekomernim izlaganjem dabigatraneteksilatu (videti odeljak „Testovi koagulacije i njihovo tumačenje”). Ukoliko se pojavi klinički značajno krvarenje, potrebno je prekinuti lečenje.

U slučajevima životno ugrožavajućeg i nekontrolisanog krvarenja, kada se zahteva brzo poništenje antikoagulantnog dejstva dabigatraneteksilata, dostupan je specifični antagonist (idarucizumab).

Tabela 3: Faktori koji mogu povećati rizik od krvarenja kod pacijenata*	
Farmakodinamski i farmakokinetički faktori	Starost ≥75 godina
Faktori koji povećavaju koncentracije dabigatraneteksilata u plazmi	<u>Značajni:</u> • Umereno oštećenje funkcije bubrega (30-50 mL/min CrCL)† • Istovremena primena snažnih inhibitora P-gp† (videti odeljak Kontraindikacije) • Istovremena primena blagih do umerenih P-gp inhibitora (npr. amjodaron, verapamil, hinidin i tikagrelor) Manje značajni: • Mala telesna masa (<50 kg)
Farmakodinamske interakcije	• Acetilsalicilna kiselina i drugi inhibitori agregacije trombocita kao što je klopido­grel • NSAIL# • SSRI ili SNRI# • Ostali lekovi koji mogu negativno uticati na hemostazu

Bolesti/procedure sa posebnim rizikom od krvarenja	• Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije • Trombocitopenija ili funkcionalni trombocitni defekti • Ezofagitis, gastritis i gastroezofagealni refluks • Nedavna biopsija, teža trauma • Bakterijski endokarditis
--	--

* Za posebne populacije pacijenata kojima je potrebna smanjena doza, 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
Hirurški zahvati i intervencije

Pacijenti koji se leče lekom koji sadrži dabigatraneteksilat, a podvrgavaju se hirurškim ili invazivnim procedurama su pod povećanim rizikom od krvarenja. Stoga, hirurške intervencije mogu da uslove privremeni prekid primene leka koji sadrži dabigatraneteksilat. Pacijente treba savetovati da informišu zdravstvene radnike o uzimanju leka koji sadrži dabigatraneteksilat, ako će biti podvrgnuti hirurškom ili invazivnom zahvatu. Klirens dabigatraneteksilata kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom može biti produžen, što je potrebno uzeti u obzir pre svih intervencija. Molimo pogledajte i odeljak „Posebne populacije pacijenata sa potencijalno većim rizikom od krvarenja”.

Hitni hirurški zahvati ili hitne procedure

Primena leka koji sadrži dabigatraneteksilat se mora privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništavanje antikoagulantnog dejstva dabigatraneteksilata, dostupan je specifični antagonist (idarucizumab)⁸. Poništavanje terapije dabigatraneteksilatom izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti. Lečenje dabigatraneteksilatnom se može ponovno započeti 24 sata nakon primene leka idarucizumaba, ako je pacijent klinički stabilan i ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.

Subakutni hirurški zahvati/intervencije

Primenu lekova koji sadrže 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 pacijenta sa povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog hiruškog zahvata, u kome može biti neophodna potpuna hemostaza, razmotrite prekid primene leka koji sadrži dabigatraneteksilat 2 - 4 dana pre hirurškog zahvata. Za pravila prekida primene terapije, videti Tabelu 4.

Tabela 4: Pravila prekida primene terapije pre invazivnih ili hirurških procedura			
Bubrežna funkcija (CrCL mL/min)	Procenjeni poluživot (sati)	Primenu dabigatraneteksilata treba prekinuti pre elektivne operacije	
		Visoki rizik od krvarenja ili veliki 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 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 NJHOVO TUMAČENJE

Lečenje dabigatraneteksilatom ne zahteva rutinsko kliničko praćenje.^{2,3} Kod sumnje na predoziranje ili kod pacijenta koji zatraže hitnu medicinsku pomoć, a leče se lekom koji sadrži dabigatraneteksilat, ili pre hirurškog zahvata, preporučuje se proceniti njihov antikoagulacioni status.

Dostupni testovi su opisani u nastavku. Za više detalja, pogledajte Sažetak karakteristika leka.

• Internacionalni normalizovani odnos (INR)

INR test nije pouzdan za pacijente na lekovima koji sadrže dabigatraneteksilat, i zbog toga ga ne treba određivati.

• Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. activated partial thromboplastin time, aPTT)

aPTT test je približni pokazatelj antikoagulantnog statusa uz dabigatraneteksilat, 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 uska povezanost između koncentracije dabigatraneteksilata u plazmi i stepena njegovog antikoagulantnog dejstva. Za kvantitativno merenje koncentracije dabigatraneteksilata u plazmi, postoji više testova koji se zasnivaju na određivanju vrednosti dTT-a⁴⁻⁷. Razblaženo trombinsko vreme – merenje 1 (dTT) od **> 67 ng/mL koncentracije dabigatraneteksilata u plazmi pre sledećeg unosa leka** može biti povezano s većim rizikom od krvarenja. Normalan rezultat merenja dTT ukazuje da nema klinički značajnog antikoagulantnog dejstva dabigatarnereksilata. TT i ECT testovi mogu pružiti korisne informacije, ali ovi testovi nisu standardizovani.

Tabela 5: Granične vrednosti testova koagulacije pri kraju intervala doziranja (tj. neposredno pre unosa sledeće doze leka) koje mogu biti povezane s povećanim rizikom od krvarenja. Napomena: Prvih 2–3 dana nakon hirurškog zahvata postoji mogućnost otkrivanja lažno produženih vrednosti. ^{1,2}	
Test (vrednost pri kraju intervala doziranja)	
dTT [ng/mL]	>67
ECT [x puta više od gornje referentne vrednosti]	Nema podataka*
aPTT [x puta više od gornje referentne vrednosti]	>1.3
INR	Ne treba izvoditi

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

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 leka koji sadrži dabigatraneteksilat (maksimalna koncentracija) imaće različit (viši) rezultat u svim testovima koagulacije u odnosu na uzorak krvi uzet 20-28 sati (vrednosti pri kraju intervala doziranja) nakon primene iste doze leka.

PREDOZIRANJE¹

U slučaju sumnje na predoziranje, testovi koagulacije mogu da pomognu u određivanju rizika od krvarenja. 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 protein plazme slabo, dabigatraneteksilat se može ukloniti dijalizom; međutim, kliničko iskustvo koje bi pokazalo korist ovog pristupa u kliničkim studijama je ograničeno. Predoziranje ovim lekovima može dovesti do krvarenja.

U slučaju hemoragijskih komplikacija lečenje se mora prekinuti, a izvor krvarenja treba da se ispita (videti odeljak “Zbrinjavanje komplikacija krvarenja”). Može se razmotriti primena opštih suportivnih mera kao što je upotreba aktivnog uglja radi smanjenja apsorpcije dabigatraneteksilata.

ZBRINJAVANJE KOMPLIKACIJA KRVARENJA^{1,8}

U situacijama u kojima je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva dabigatraneteksilata (životno ugrožavajuće ili nekontrolisano

krvarenje ili prilikom hitnih hirurških zahvata ili hitnih procedura), dostupan je specifičan antagonist (idarucizumab).

U zavisnosti od kliničke situacije, potrebno je uvesti odgovarajuću suportivnu terapiju, kao što su hirurška hemostaza i nadoknada volumena krvi. U obzir može da se uzme primena sveže pune krvi, sveže zamrznute plazme i/ili koncentrata trombocita u slučajevima prisutne trombocitopenije ili primene antitrombocitnih lekova dugog dejstva. Može se razmotriti primena koncentrata faktora koagulacije (aktiviranih ili neaktiviranih) ili rekombinantnog faktora VIIa. Međutim, klinički podaci su vrlo ograničeni.

DAXANLO KARTICA SA UPOZORENJIMA ZA PACIJENTA (SAVETOVANJE)

Uz svako pakovanje leka priložena je i Kartica sa upozorenjima za pacijenta. Pacijente treba uputiti da u svakom trenutku nose Karticu sa upozorenjima za pacijenta sa sobom i da je pokažu relevantnim zdravstvenim radnicima. Takođe ih je potrebno savetovati o potrebi pridržavanja terapije i informisanju lekara o drugim lekovima koje uzimaju istovremeno sa lekom koji sadrži dabigatraneteksilat, o znakovima krvarenja i kada treba da potraže medicinsku pomoć.

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