

VODIČ ZA PROPISIVAČE LIJEKOVA KOJI SADRŽE DABIGATRANETEKSIAT U PRIMARNOJ PREVENCIJI VENSKE TROMBOEMBOLIJE

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Preporuke koje se nalaze u ovom vodiču odnose se na primjenu lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat samo u indikaciji primarne prevencije VTE-a uz doziranje jednom dnevno.

Ovaj vodič daje preporuke za primjenu lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat kako bi se **minimalizirao rizik od krvarenja** te uključuje informacije o:

- Indikaciji
- Kontraindikacijama
- Doziranju
- Perioperativnom zbrinjavanju
- Posebnim skupinama bolesnika koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja
- Koagulacijskim testovima i njihovoj interpretaciji
- Predoziranju
- Zbrinjavanju komplikacija krvarenja

Uz svako pakiranje lijeka priložena je i **Kartica s upozorenjima za bolesnika i savjetovanje**. Molimo da o njoj informirate bolesnika te je pročitate zajedno s ovim edukacijskim materijalom.

Indikacije

Primarna prevencija venske tromboembolije kod odraslih bolesnika koji su bili podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (pVTEp).

Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari
- Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (CrCL < 30 mL/min)
- Aktivno klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim rizičnim faktorom za veliko krvarenje, što može uključivati:
 - trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju
 - prisustvo malignih neoplazmi s visokim rizikom od krvarenja
 - nedavnu ozljedu mozga ili kralježnice
 - nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima
 - nedavno intrakranijalno krvarenje
 - poznate ili suspektne ezofagealne varikozitete
 - arteriovenske malformacije
 - vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istodobno liječenje nekim drugim antikoagulantom, npr.:
 - nefrakcioniranim heparinom (UFH)
 - heparinima niske molekularne težine (enoksaparin, dalteparin, itd.)
 - derivatima heparina (fondaparinuks, itd.)
 - oralnim antikoagulantima (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, itd.) osim u specifičnim uvjetima. To je prijelaz tijekom antikoagulacijskog liječenja, ili kada se UFH daje pri dozama potrebnim za održavanje prohodnosti središnjeg venskog ili arterijskog katetera ili kad se UFH daje tijekom kateterske ablacije radi fibrilacije atrija.
- Oštećenje ili bolest jetre uslijed koje se očekuje utjecaj na preživljenje
- Istodobno liječenje sljedećim jakim P-gp inhibitorima: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir
- Umjetni srčani zalisci koji zahtijevaju antikoagulacijsko liječenje

Doziranje

	Početak liječenja na dan kirurškog zahvata 1 - 4 sata nakon završetka kirurškog zahvata	Doza održavanja počevši od prvog dana nakon kirurškog zahvata	Trajanje doze održavanja
Bolesnici nakon elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze koljena	Jedna kapsula od 110 mg lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat	220 mg lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat jedanput dnevno u obliku 2 kapsule od 110 mg	10 dana
Bolesnici nakon elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka	Jedna kapsula od 110 mg lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat	220 mg lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat jedanput dnevno u obliku 2 kapsule od 110 mg	28 - 35 dana

Napomena: Ukoliko nije osigurana hemostaza u postoperativnom razdoblju, potrebno je odgoditi početak liječenja. Ukoliko se s liječenjem ne započne na sam dan kirurškog zahvata, onda liječenje počinje s 2 kapsule jedanput dnevno.

Snžavanje doze

	Početak liječenja na dan kirurškog zahvata 1 - 4 sata nakon završetka kirurškog zahvata	Doza održavanja počevši od prvog dana nakon kirurškog zahvata	Trajanje doze održavanja
Bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCL) 30 - 50 mL/min)	Jedna kapsula od 75 mg lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat	150 mg lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat jedanput dnevno u obliku 2 kapsule od 75 mg	10 dana (kirurški zahvat ugradnje endoproteze koljena) ili 28 - 35 dana (kirurški zahvat ugradnje endoproteze kuka)
Bolesnici u dobi od 75 godina ili stariji			

Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega koji istodobno uzimaju verapamil, potrebno je razmotriti snženje doze lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat na 75 mg dnevno.

Preporuke za mjerenje bubrežne funkcije svih bolesnika

- Bubrežna funkcija se procjenjuje tako da se izračuna klirens kreatinina (CrCL) korištenjem Cockcroft-Gaultove metode* prije početka liječenja lijekom koji sadrži dabigatraneteksilat, kako bi se isključili bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (tj. CrCL < 30 mL/min)
- Bubrežna funkcija se također treba procijeniti kada se sumnja na smanjenje bubrežne funkcije tijekom liječenja (npr. hipovolemija, dehidracija, i u slučaju istodobne primjene određenih lijekova)

*Cockcroft-Gaultova formula:

Za kreatinin u mg/dL:

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

Za kreatinin u μmol/L:

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

Prijelaz na drugi lijek

Prijelaz s lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat na parenteralne antikoagulanse
Preporučuje se čekati 24 sata nakon posljednje doze, prije prijelaza s lijeka koji sadrže dabigatraneteksilat na parenteralni antikoagulant.

Prijelaz s parenteralnih antikoagulanasa na lijek koji sadrži dabigatraneteksilat
Potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulanasa i započeti s lijekom koji sadrži dabigatraneteksilat 0 - 2 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog liječenja (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (UFH)).

Način primjene

Lijekovi koji sadrže dabigatraneteksilat su namijenjeni za peroralnu primjenu.

- Kapsule se mogu uzeti sa ili bez hrane. Kapsula lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat se treba progutati cijela s čašom vode kako bi se osiguralo njezino dospijevanje do želuca
- Ne lomite, ne žvačite i ne praznite pelete iz kapsule jer može doći do povećanog rizika od krvarenja

Posebne skupine bolesnika koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja

Bolesnike u kojih postoji povećani rizik od krvarenja (vidjeti Tablicu 1) potrebno je pažljivo pratiti radi znakova ili simptoma krvarenja ili anemije, osobito u slučaju kombinacije rizičnih faktora. Neobjašnjen pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog tlaka, zahtijeva nalaženje mjesta krvarenja. Koagulacijski testovi (vidjeti točku „Koagulacijski testovi i njihova interpretacija“) mogu pomoći u identifikaciji bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja izazvanim preteranim izlaganjem dabigatraneteksilatu. Ukoliko se pojavi klinički značajno krvarenje, potrebno je prekinuti liječenje.

U slučajevima po život opasnog i nekontroliranog krvarenja, kada se zahtijeva brzo poništenje antikoagulacijskog učinka dabigatraneteksilata, dostupan je specifični antidot (PRAXBIND (idarucizumab)).

Tablica 1: Rizični faktori koji mogu povećati rizik od krvarenja*	
Farmakodinamički i kinetički faktori	Dob ≥ 75 godina
Faktori koji povisuju razinu dabigatraneteksilata u plazmi	Značajni: <ul style="list-style-type: none"> Umjereno oštećenje bubrega (30-50 mL/min CrCL)[†] Istodobno liječenje s jakim inhibitorima P-gp[†] (vidjeti dio Kontraindikacije) Istodobna primjena blagih do umjerenih P-gp inhibitora (npr. amidarona, verapamila, kinidina i tikagrelora) Manje značajni: <ul style="list-style-type: none"> Mala tjelesna težina (<50 kg)
Farmakodinamičke interakcije	<ul style="list-style-type: none"> Acetilsalicilna kiselina i drugi inhibitori agregacije trombocita poput klopidozola Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) SSRI-i ili SNRI-i[†] Drugi lijekovi koji mogu narušiti hemostazu
Bolesti/postupci s posebnim rizicima od krvarenja	<ul style="list-style-type: none"> Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije Trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita Ezofagitis, gastritis i gastroezofagealni refluks Nedavna biopsija, velika trauma Bakterijski endokarditis

* Za posebne skupine bolesnika kojima je potrebna snižena doza, vidjeti dio "Doziranje".

[†] CrCL: klirens kreatinina; P-gp: P-glikoprotein; SSRI-i: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina; SNRI-i: inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina.

Perioperativno zbrinjavanje

Kirurški zahvati i intervencije

Bolesnici koji se liječe lijekom koji sadrži dabigatraneteksilat, a podvrgnuti su kirurškim ili invazivnim postupcima su pod povećanim rizikom od krvarenja. Stoga, kirurške intervencije mogu zahtijevati privremeni prekid primjene lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat. Bolesnike treba savjetovati da informiraju zdravstvene radnike o uzimanju lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat, ako će biti podvrgnuti kirurškom ili invazivnom postupku.

Klirens dabigatraneteksilata u bolesnika s insuficijencijom bubrega može potrajati dulje, što je potrebno uzeti u obzir prije svih postupaka.

Hitni kirurški zahvati ili hitni postupci	<p>Primjena lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat se mora privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka dabigatraneteksilata, dostupan je specifični antidot za dabigatraneteksilat (PRAXBIND (idarucizumab)).</p> <p>Poništenje terapije dabigatraneteksilatom izlaže bolesnike riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti. Liječenje dabigatraneteksilatom se može ponovno započeti 24 sata nakon primjene lijeka PRAXBIND (idarucizumab), ako je bolesnik klinički stabilan te ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.</p>
Subakutni kirurški zahvati/ intervencije	<p>Primjenu lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat potrebno je privremeno prekinuti. Kirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnost, odgoditi za najmanje 12 sati nakon posljednje doze. Ako se kirurški zahvat ne može odgoditi, rizik od krvarenja se može povećati. Potrebno je odvagovati rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.</p>
Elektivni kirurški zahvat	<p>Ukoliko postoji mogućnost, primjenu lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat je potrebno prekinuti najmanje 24 sata prije invazivnih ili kirurških postupaka. U bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog kirurškog zahvata, u kojem može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite prekid primjene lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat 2 - 4 dana prije kirurškog zahvata. Za pravila prekida, vidjeti Tablicu 2.</p>

Tablica 2: Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka

Bubrežna funkcija (CrCL u mL/min)	Procijenjeni poluvijek (sati)	Primjenu lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat potrebno je prekinuti prije elektivnog kirurškog zahvata	Standardni rizik
≥ 80	~13	2 dana prije	24 sata prije
≥ 50 - <80	~15	2-3 dana prije	1-2 dana prije
≥ 30 - <50	~18	4 dana prije	2-3 dana prije (> 48 sati)

Spinalna anestezija / epiduralna anestezija / lumbalna punkcija

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može se povećati u slučajevima traumatske ili ponovljene punkcije te produžene primjene epiduralnog katetera. Nakon uklanjanja katetera, potreban je interval od minimalno 2 sata prije primjene prve doze lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat. Takvi bolesnici zahtijevaju redovno praćenje neuroloških znakova i simptoma zbog mogućnosti razvoja spinalnog ili epiduralnog hematoma.

Koagulacijski testovi i njihova interpretacija

Liječenje lijekovima koji sadrže dabigatraneteksilat ne zahtijeva rutinsko kliničko praćenje.

Kod sumnje na predoziranje ili u bolesnika koji dolaze u hitnu službu u bolnicu, a liječe se lijekovima koji sadrže dabigatraneteksilat ili prije kirurškog zahvata, preporučuje se procijeniti njihov antikoagulacijski status.

- Međunarodni normalizirani omjer (INR)**
INR test nije pouzdan za bolesnike na lijekovima koji sadrže dabigatraneteksilat te se ne provodi.
- Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)**
aPTV test se upotrebljava kao približni pokazatelj antikoagulacijskog statusa uz dabigatraneteksilat, ali nije prikladan za preciznu kvantifikaciju antikoagulacijskog učinka.
- Kalibrirano razrijeđeno trombinsko vrijeme (dTV), trombinsko vrijeme (TV), ekarinsko vrijeme zgrušavanja (ECT)**
Postoji uska povezanost između koncentracije dabigatraneteksilata u plazmi i stupnja antikoagulacijskog učinka. Za kvantitativno mjerenje koncentracije dabigatraneteksilata u plazmi, izrađeno je više kalibriranih testova dabigatraneteksilata na osnovi dTV-a. Razrijeđeno trombinsko vrijeme – mjerenje 1 (dTV) od **> 67 ng/mL koncentracije dabigatraneteksilata u plazmi prije sljedećeg unosa lijeka** može biti povezano s većim rizikom od krvarenja. Uredno mjerenje dTV-a ne ukazuje na klinički značajan antikoagulacijski učinak dabigatraneteksilata. TV i ECT mogu dati korisne informacije, ali testovi nisu standardizirani.

Tablica 3: Granične vrijednosti koagulacijskih testova pri kraju dozirnog intervala (tj. neposredno prije unosa sljedeće doze lijeka) koje mogu biti povezane s povećanim rizikom od krvarenja.

Napomena: prvih 2-3 dana nakon kirurškog zahvata postoji mogućnost okrivljanja lažnih produženih vrijednosti.

Test (vrijednost pri kraju dozirnog intervala)	
dTV [ng/mL]	> 67
ECT [x puta više od gornje granične vrijednosti]	Nema podataka*
aPTV [x puta više od gornje granične vrijednosti]	> 1,3
INR	Ne provodi se

* ECT nije mjereno na bolesnicima koji se liječe radi prevencije VTE-a nakon kirurškog zahvata ugradnje kuka ili koljena s 220 mg dabigatraneteksilata jedanput dnevno.

Vrijeme uzimanja: Antikoagulacijski parametri ovise o vremenu kada je uzet uzorak krvi u odnosu na vrijeme kada je uzeta prethodna doza lijeka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon primjene lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat (maksimalna koncentracija) imat će različiti (viši) rezultat u svim testovima koagulacije u odnosu na uzorak krvi uzet 20-28 sati (vrijednosti pri kraju dozirnog intervala) nakon primjene iste doze lijeka.

Predožiranje

U slučaju sumnje na predoziranje, koagulacijski testovi mogu pomoći u određivanju rizika od krvarenja. Pretjerana antikoagulacija može zahtijevati prekid liječenja lijekom koji sadrži dabigatraneteksilat. S obzirom da se dabigatraneteksilat izlučuje uglavnom putem bubrega, mora se održavati odgovarajuća diureza. S obzirom da je vezanje na proteine nisko, dabigatraneteksilat se može dijalizirati; kliničko iskustvo u učincima dijalize u slučaju predožiranja je ograničeno. Predoziranje ovim lijekovima može dovesti do krvarenja. U slučaju hemoragičnih komplikacija liječenje se mora prekinuti, a izvor krvarenja treba ispitati (vidjeti dio Zbrinjavanje komplikacija krvarenja). Može se razmotriti primjena općih suportivnih mjera kao što je uporaba aktivnog ugljena radi smanjenja apsorpcije dabigatraneteksilata.

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja

U situacijama u kojima je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat (po život opasno ili nekontrolirano krvarenje ili prilikom hitnih kirurških zahvata ili hitnih postupaka), dostupan je specifičan antidot (PRAXBIND (idarucizumab)).

Ovisno o kliničkoj situaciji, potrebno je provesti suportivno liječenje, kao što su kirurška hemostaza i nadoknada volumena krvi. U obzir se mogu uzeti primjena svježe pune krvi, svježe zamrznute plazme i/ili koncentrata trombocita u slučajevima prisutne trombocitopenije ili primjene antitrombotičnih lijekova dugog djelovanja. Može se razmotriti primjena koncentrata koagulacijskih faktora (aktiviranih ili neaktiviranih) ili rekombinantnog faktora VIIa. Međutim, klinički podaci su vrlo ograničeni.

Kartica s upozorenjima za bolesnika i savjetovanje

Kartica s upozorenjima za bolesnika dostupna je bolesnicima u pakiranju lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat. Potrebno je savjetovati svojim bolesnicima da stalno sa sobom imaju Karticu sa upozorenjima za bolesnika te da ju pokažu zdravstvenom osoblju. Također ih je potrebno savjetovati o potrebi za suradljivošću i informiranju liječnika o drugim lijekovima koje uzimaju istodobno s ovim lijekom, o znakovima krvarenja te kada potražiti pomoć zdravstvenog osoblja.

Prijavlivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Ovaj Vodič također možete pronaći u bazi lijekova na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>.