

Водич за пропишување на лекови кои содржат дабигатран етексилат

- **за третман на венски тромбоемболични настани (VTE)**
- **за превенција на рекурентни VTE кај педијатриски пациенти од нивното раѓање до возраст помала од 18 години**

Овој водич претставува едукативен материјал кој е задолжителен како услов за ставање во промет на лекови кој содржи дабигатран етексилат, со цел дополнително да се минимизираат важните избрани ризици.

Нема промотивна содржина.

Информациите наведени во овој едукативен материјал не ги заменуваат оние кои се наведени во Збирниот извештај за особините на лекот, за лековите кои содржат дабигатран етексилат. За целосни информации пред употреба на лекот, Ве молиме прочитајте го Збирниот извештај за особините на лекот (достапен на <https://malmed.gov.mk/регистар-на-лекови/>).

Овој едукативен материјал можете да го најдете на веб-страницата на Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) во делот Фармаковигиланца/Безбедносни информации за лекови/Управување со ризик на <https://malmed.gov.mk/управување-со-ризик/>.



РЕЗИМЕ НА ВАЖНИ РИЗИЦИ И ПРЕПОРАЧАНИ ПОСТАПКИ ЗА НИВНА ПРЕВЕНЦИЈА И/ИЛИ МИНИМИЗИРАЊЕ

Препораките наведени во овој водич се однесуваат на употребата на лекови кои содржат дабигатран етексилат, само при индикации на третман на венски тромбоемболични настани (англ. Venous thromboembolism, VTE) и превенција на рекурентни VTE кај педијатриски пациенти од нивното раѓање до возраст помала од 18 години.

Овој водич дава препораки за употреба на лекови кои содржат дабигатран етексилат кај педијатриски пациенти, за да се **минимизира ризикот од крварење** и вклучува информации за:

- Индикации
- Контраиндикации
- Дозирање
- Посебни популации на пациенти со потенцијално зголемен ризик од крварење
- Периоперативно згрижување
- Коагулациони тестови и нивно толкување
- Предозирање
- Згрижување на компликации од крварење

Во секое пакување на лекот се наоѓа и **Картичка со предупредувања за пациентот и советување**. Ве молиме информирајте го пациентот за тоа и прочитајте ја заедно со овој едукативен материјал.



Индикации

- Третман на венски тромбоемболични настани (VTE) и превенција на повторливи VTE кај педијатриски пациенти од раѓање до возраст помала од 18 години.

За дозирани форми соодветни на возраста, видете во делот „Дозирање“.

Контраиндикации

- Пречувствителност на активната супстанција или на било која од помошните супстанции на лекот
- Вредност на eGFR < 50 ml/min/1,73 m²
- Активно клинички значајно крварење
- Лезија или состојба која се смета за значаен фактор на ризик за поголемо крварење, кое може да вклучува:
 - моментална или неодамнешна гастроинтестинална улцерација
 - присуство на малигни неоплазми со висок ризик од крварење
 - неодамнешна повреда на мозокот или повреда на 'рбетниот мозок
 - неодамнешна хируршка интервенција на мозокот, 'рбетниот мозок или очите
 - неодамнешно интракранијално крварење
 - познати или сомнителни езофагеални варикозитети
 - артериовенски малформации
 - васкуларни аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални васкуларни абнормалности
- Истовремена терапија со други антикоагуланти, на пр.:
 - нефракциониран хепарин (UFH)
 - нискомолекуларен хепарин (еноксапарин, далтепарин, итн.)
 - деривати на хепарин (фондапаринукс, итн.)
 - перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, апиксабан итн.) освен под одредени околности. Тоа е при премин од една на друга антикоагулантна терапија, или кога UFH се дава во дози неопходни за одржување на проодноста на централниот венски или артериски катетер
- Оштетување или болест на црниот дроб за кои се очекува да имаат влијание врз преживувањето на пациентот
- Истовремен третман со следните силни P-гр инхибитори: системски кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедазон и фиксна комбинација гликапревир/пибрентасвир
- Присуство на вештачки срцеви залистоци за кои е потребно антикоагулантна терапија.



Дозирање

Капсулите на лекот кој содржи дабигатран етексилат се достапни во следните дози: 75 mg, 110 mg, 150 mg.

Капсулите на лекот кој содржи дабигатран етексилат може да се користат кај педијатриски пациенти на возраст од 8 години или постари, кои можат да проголтаат цела капсула. Шемата за дозирање која ги наведува еднократните дози што треба да се применуваат два пати на ден, е прикажана во Табела 1.

Табела 1. Еднократна доза на дабигатран етексилат во милиграми (mg) по телесна тежина на пациентот во килограми (kg) и негова возраст во години, која е потребно да се администрира два пати на ден.

		Возраст во години									
		8 до < 9	9 до < 10	10 до < 11	11 до < 12	12 до < 13	13 до < 14	14 до < 15	15 до < 16	16 до < 17	17 до < 18
Телесна тежина (kg)	> 81										
	71 до <81	300 mg како две капсули од 150 mg или четири капсули од 75 mg									
	61 до <71										
	51 до <61	260 mg како една капсула од 110 mg плус една капсула од 150 mg или една капсула од 110 mg плус две капсули од 75 mg									
	41 до <51	220 mg како две капсули од 110 mg									
	31 до <41	185 mg како една капсула од 75 mg плус една капсула од 110 mg									
	26 до <31	150 mg како една капсула од 150 mg или две капсули од 75 mg									
	21 до <26										
	16 до <21	Една капсула од 110 mg									
	13 до <16										

РЕПУБЛИКА ЗА ПЕКАРИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
ОПШТИНА БАРНАКЕ ДНЕ РАЈИСЈЕВЕ
МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА



	11 до <13	Една капсула од 75 mg	
--	-----------------	-----------------------------	--

☐ Значи дека не може да се даде препорака за дозирање.

Времетраење на употребата

Времетраењето на терапијата мора да се прилагоди на индивидуалните потреби врз основа на проценка на односот корист-ризик.

Препораки за проценка на бубрежната функција

- Пред започнувањето на терапијата со лек кој содржи дабигатран етексилат, потребно е да се одреди проценетата брзина на гломеруларна филтрација (eGFR) со примена на Schwartz-овата формула (да се провери во надлежната лабораторија која метода се користи за проценка на креатинин).
- Третманот со дабигатран етексилат кај пациенти со $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ е контраиндициран (видете дел „Контраиндикации“).
- Пациентите со $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ треба да примаат доза во согласност со релевантната шема за дозирање (да се види шема за дозирање, т.е. Табела 1).

Префрлање на друг лек

Префрлање од терапија со лек кој содржи дабигатран етексилат на парентерален антикоагуланс

Се препорачува да се чека 12 часа после последната доза, пред да се премине на парентерален антикоагуланс.

Префрлање од терапија со парентерални антикоагуланси на лек кој содржи дабигатран етексилат

Потребно е да се прекине употребата на парентерален антикоагуланс и да се започне со дабигатран етексилат 0-2 часа пред времето предвидено за следната доза од досегашната терапија или во моментот на прекин во случај на континуирана терапија (на пр. интравенски нефракциониран хепарин (UFH)).

Префрлање од терапија со лек кој содржи дабигатран етексилат на антагонисти на витамин K (VKA)

Пациентите со $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ мора да почнат со VKA 3 дена пред да го прекинат дабигатран етексилат.

Нема податоци за пациентите со $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ и не може да се дадат препораки за премин кон VKA.

Бидејќи дабигатран етексилат може да влијае на вредностите на Меѓународниот нормализиран сооднос (англ. *International Normalized Ratio* INR), INR подобро ќе го одржи ефектот на VKA само доколку поминат најмалку 3 дена од прекилот на третманот со



дабигатран етексилат. Дотогаш, потребна е претпазливост во толкувањето на вредностите на INR.

Преминување од VKA на лек кој содржи дабигатран етексилат

Примената на VKA треба да се прекине. Дабигатран етексилат може да се даде веднаш кога INR достигне вредност $< 2,0$.

Начин на примена

Лек кој содржи дабигатран етексилат: капсули од 75 mg, 110 mg, 150 mg.

Капсулите на лекот кој содржи дабигатран етексилат се наменети за перорална употреба.

- Капсулите може да се земаат со или без храна. Капсулата треба да се проголта цела, со чаша вода, за да се осигура нејзиното доспевање до желудникот.
- Да не се крши, цвака или да не се празнат пелетите од капсулата бидејќи тоа може да го зголеми ризикот од крварење.

Посебни популации на пациенти со потенцијално зголемен ризик од крварење

Пациентите со зголемен ризик од крварење (видете Табела 2) треба внимателно да се мониторираат за знаци или симптоми на крварење или анемија, особено во случај на комбинација на повеќе фактори на ризик. Необјаснето намалување на хемоглобинот и/или хематокритот или крвниот притисок бара лоцирање на местото на крварење. Доколку се појави клинички значајно крварење, третманот треба да се прекине. За повеќе информации да се погледне делот „Коагулациони тестови и нивно толкување“.

Ефикасноста и безбедноста на специфичниот антагонист (PRAXBIND (idarucizumab)) кај педијатриски пациенти не е утврдена. Дабигатран етексилат може да се отстрани со хемодијализа.

Табела 2: Фактори на ризик кои може да го зголемат ризикот од крварење

Фактори кои го зголемуваат нивото на дабигатран етексилат во плазмата	• Истовремен третман со силни P-гр инхибитори† (видете дел „Контраиндикации“) • Истовремена употреба на благи до умерени P-гр инхибитори (на пр. амиодарон, верапамил, кинидин и тикагрелор)
Фармакодинамски интеракции	• Ацетилсалицилна киселина и други инхибитори на агрегација на тромбоцити како што е клопидогрел



	• Нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIL) • SSRI или SNRI† • Други лекови кои можат да ја нарушат хемостазата
Заболувања/процедури со посебен ризик од крварење	• Конгенитални или стекнати коагулациони нарушувања • Тромбоцитопенија или функционален дефект на тромбоцитите • Езофагитис, гастритис и гастроезофагеален рефлукс • Неодамнешна биопсија, голема траума • Бактериски ендокардитис

† P-gr: P-гликопротеин; NSAIL: нестероидни антиинфламаторни лекови; SSRI: селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин; SNRI: инхибитори на повторно превземање на серотонин и норадреналин.

Периоперативно згрижување

Хируршки и други интервенции

Пациентите кои се на терапија со лек кој содржи дабигатран етексилат и подлежат на оперативен зафат или инвазивни процедури, имаат зголемен ризик од крварење. Поради тоа, при хируршки интервенции може да е потребно привремено прекинување на терапијата со лекот што содржи дабигатран етексилат.

Клиренсот на дабигатран етексилат кај пациенти со бубрежна инсуфициенција може да потрае подолго. Ова треба да се има во предвид пред секоја процедура.

Итни хируршки зафати или итни процедури	Употребата на дабигатран етексилат мора привремено да се прекине. Дабигатран етексилат може да се отстрани со хемодијализа. Прекинувањето на терапијата со дабигатран етексилат, ги изложува пациентите на ризик од тромбоза поради нивната основна болест.
Субакутни хируршки зафати/интервенции	Употребата на дабигатран етексилат треба привремено да се прекине. Хируршкиот зафат/интервенцијата доколку е можно, треба да се одложи за најмалку 12 часа после последната доза. Ако хируршкиот зафат не може да се одложи, може да биде зголемен ризикот од крварење. Потребно е да се направи проценка на ризикот од крварење во однос на итноста на интервенцијата.
Елективни хируршки зафати	Доколку е можно, употребата на дабигатран етексилат треба да се прекине најмалку 24 часа пред инвазивни или хируршки процедури.



Кај пациенти со зголемен ризик од крварење или во случај на голема хируршка процедура, во која може да биде потребна потполна хемостаза, треба да се разгледа можноста за прекин на употребата на дабигатран етексилат 2 - 4 дена пред операцијата. Правила за прекин на терапијата пред инвазивни или хируршки процедури за педијатриски пациенти:	
Бубрежна функција (eGFR u ml/min/1,73 m ²)	Да се прекине примената на дабигатран етексилат пред елективен хируршки зафат
> 80	24 часа претходно
50 - 80	2 недели претходно
< 50	Овие пациенти не се испитувани (видете во делот „Контраиндикации“).

Спинална анестезија/епидурална анестезија/лумбална пункција

Ризикот од спинален или епидурален хематом може да се зголеми во случаи на трауматска или повторена пункција и при пролонгирана употреба на епидурален катетер. По отстранувањето на катетерот, потребен е интервал од најмалку 2 часа пред да се примени првата доза на лекот дабигатран етексилат. Таквите пациенти бараат редовно следење на невролошките знаци и симптоми поради можноста за појава на спинален или епидурален хематом.

Коагулациони тестови и нивно толкување

Третманот со лекови кои содржат дабигатран етексилат не бара рутинско клиничко следење.

Во случај на сомневање за предозирање или кај пациенти кои доаѓаат во одделот за итни случаи во болницата, а се на третман со лекови кои содржат дабигатран етексилат, се препорачува да се направи проценка на нивниот антикоагулационен статус.

- INR тестот е несигурен кај пациенти кои примаат дабигатран етексилат и пријавувани се лажно позитивни зголемувања на INR вредностите. Поради тоа, INR не треба да се изведува.
- Разреденото тромбинско време (англ. diluted Thrombin Time, dTT), време на згрутчување на екарин (англ. Ecarin clotting time, ECT) и активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTV) може да дадат корисни информации, но резултатите мора да се толкуваат со претпазливост поради варијабилноста меѓу анализите.



Време на земање: Антикоагулационите параметри зависат од времето кога е земен примерокот на крв во однос на времето кога е администрирана претходната доза на лекот. Примерок на крв земен 2 часа по администрацијата на лекот кој содржи дабигатран етексилат (максимална концентрација) ќе има различен (повисок) резултат во сите тестови за коагулација во споредба со примерок на крв земен 10 - 16 часа (вредности при крајот на интервалот на дозирање) по администрација на истата доза од лекот.

Предозирање

Прекумерната антикоагулација може да бара прекин на терапијата со дабигатран етексилат. Бидејќи дабигатран етексилат се излачува главно преку бубрежите, мора да се одржува соодветна диуреза. Со оглед на тоа дека врзување за протеините е мало, дабигатран етексилат може да се дијализира; клиничкото искуство за ефектите од дијализата во случај на предозирање е ограничено. Предозирање со дабигатран етексилат може да доведе до крварење. Во случај на хеморагични компликации, третманот мора да се прекине и да се испита изворот на крварењето (видете во делот „Згрижување на компликации од крварење“). Може да се разгледаат општи мерки за постапување, како што е употребата на активен јаглен, за да се намали апсорпцијата на дабигатран етексилат.

Згрижување на компликации од крварење

Не е утврдена ефикасноста и безбедноста на специфичниот антагонист (PRAXBIND (idarucizumab)) кај педијатриски пациенти. Дабигатран етексилат може да се отстрани по пат на хемодијализа.

Во зависност од клиничката состојба, неопходно е да се спроведе супортивен третман, како што е хируршка хемостаза и трансфузија на изгубената крв.

Картичка со предупредувања за пациентот и советување

Картичката со предупредувања за пациентот е достапна за пациентите во пакувањето на лекот кој содржи дабигатран етексилат. Потребно е да ги советувате Вашите пациенти или негувателите на педијатрискиот пациент, секогаш да ја имаат со себе картичката со предупредувања за пациентот и да ја покажат на здравствен работник. Пациентите треба да се советуваат за потребата од соработка и информирање на лекарот за истовремена примена на други лекови заедно со лекот кој содржи дабигатран етексилат, за знаците на крварење и кога треба да побараат помош од здравствениот работник.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства, регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства - МАЛМЕД (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



Несаканите дејства од лекот може да ги пријавите и до носителот на одобрение за ставање на лекот во промет:

ПхармаС Лекови дооел Скопје

Ул. Борка Талевски бр. 42/2-6, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

Контакт:

Мила Китановска

Одговорно лице за фармаковигиланца

e-mail: mila.kitanovska@pharmas.mk

тел: 071 372 198

Овој Водич е достапен и на веб-страницата на Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) во делот Фармаковигиланца/Безбедносни информации за лекови/Управување со ризик на <https://malmed.gov.mk/управување-со-ризик/>.

