

Водич за пропишување на лекови кои содржат дабигатран етексилат

- за превенција на мозочен удар при атријална фибрилација (SPAF)
- третман на длабока венска тромбоза (DVT)
- белодробна емболија (PE)
- превенција на повторливи DVT и PE кај возрасни (DVT/PE)

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 ова упатство се однесуваат на употребата на лекови кои содржат дабигатран етексилат, само при следните индикации:

- превенција на мозочен удар при атријална фибрилација (SPAF)
- третман на длабока венска тромбоза (DVT) и белодробна емболија (PE) и превенција на повторливи DVT и PE кај возрасни (DVT/PE).

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

- Индикации
- Контраиндикации
- Дозирање
- Периоперативно згрижување
- Посебни популации на пациенти со потенцијално зголемен ризик од крварење
- 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.



верзија 1; февруари, 2025

Индикации

- Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација со еден или повеќе фактори на ризик (SPAF), како што е претходен мозочен удар, минлив исхемичен напад (TIA); возраст ≥ 75 години; срцева слабост (≥ 2 според класификацијата NYHA); дијабетес мелитус; хипертензија.
- Третман на длабока венска тромбоза (DVT) и белодробна емболија (PE) и спречување на повторливи DVT и PE кај возрасни пациенти (DVT/PE).

Контраиндикации

- Пречувствителност на активната супстанција или на било која од помошните супстанции на лекот
- Пациенти со тешко оштетување на бубрегот (CrCL < 30 mL/min)
- 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 антикоагуланси, на пр.:
 - нефракциониран хепарин (UFH)
 - нискомолекуларен хепарин (еноксапарин, далтепарин, итн.)
 - деривати на хепарин (фондапаринукс, итн.)
 - перорални антикоагуланси (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, или кога UFH се дава за време на аблација на катетер за атријална фибрилација.
- Оштетување или болест на црниот дроб за кои се очекува да имаат влијание врз преживувањето на пациентот
- Истовремен третман со следните силни P-gp инхибитори: системски кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, дронедарон и фиксна комбинација гликапревир/пибрентасвир
- Присуство на вештачки срцеви залистоци за кои е потребно антикоагулантна терапија.



Дозирање

	Препорачана доза
Превенција на мозочен удар и системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација (NVAF) со еден или повеќе фактори на ризик (SPAF)	300 mg лек што содржи дабигатран етексилат администриран како една капсула од 150 mg два пати на ден
Третман на длабока венска тромбоза (DVT) и белодробна емболија (PE) и превенција на повторливи DVT и PE кај возрасни (DVT/PE)	300 mg на лек кој содржи дабигатран етексилат администриран како една капсула од 150 mg два пати на ден, по третман со парентерален антикоагуланс најмалку 5 дена

Намалување на дозата

	Препорачана доза
Препорачано намалување на дозата	
Пациенти на возраст од ≥ 80 години	Дневна доза од 220 mg лек што содржи дабигатран етексилат дозиран како една капсула од 110 mg два пати на ден
Пациенти кои примаат истовремено верапамил	
Да се земе предвид намалување на дозата	
Пациенти на возраст од 75 до 80 години	Дневната доза на лекот што содржи дабигатран етексилат од 300 mg или 220 mg се избира врз основа на индивидуалната проценка на ризикот од тромбоемболизам и ризикот од крварење
Пациенти со умерено бубрежно оштетување (CrCL 30-50 mL/min)	
Пациенти со гастритис, езофагитис или гастроэзофагеален рефлукс	
Други пациенти со зголемен ризик од крварење	

Времетраење на третманот

Индикација	Времетраење на третманот
SPAF	Третманот треба да биде долготраен



DVT/PE	Времетраењето на третманот мора да се прилагоди на индивидуалните потреби по внимателна проценка на користа од третманот во однос на ризиците од крварење. Краткото времетраење на терапијата (најмалку 3 месеци) мора да се одреди според минливи фактори на ризик (на пр., неодамнешна операција, траума, имобилизација), а подолго траење мора да се одреди според постојаните фактори на ризик или дали се работи за идиопатска DVT или PE.
--------	---

Препораки за проценка на бубрежната функција кај сите пациенти

- Бубрежната функција се проценува со пресметување на креатинин клиренс (CrCL) со помош на методот Cockcroft-Gault* пред да се започне лекување со лек што содржи дабигатран етексилат, за да се исклучат пациентите со тешко бубрежно оштетување (т.е. CrCL < 30 mL/min).
- Бубрежната функција, исто така, треба да се процени кога постои сомнеж за намалување на бубрежната функција за време на третманот (на пр. хиповолемија, дехидрација и во случај на истовремена примена на одредени лекови).
- Кај постари пациенти (> 75 години) или пациенти со оштетување на бубрегот, потребно е да се процени бубрежната функција најмалку еднаш годишно.

***Cockcroft-Gaultova формула:**

За креатинин во mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{возраст [години]}) \times \text{тежина [kg]} \times (0,85 \text{ за жени})}{72 \times \text{креатинин во серум [mg/dL]}}$$

За креатинин во $\mu\text{mol/L}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{возраст [години]}) \times \text{тежина [kg]} \times (0,85 \text{ за жени})}{\text{креатинин во серум } [\mu\text{mol/L}]}$$

Префрлање на друг лек

Префрлање од лек кој содржи дабигатран етексилат на парентерален антикоагуланс

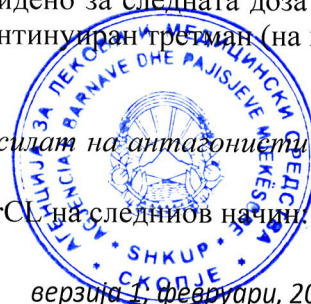
Се препорачува да се чека 24 часа после последната доза, пред да се префрли пациентот од лек кој содржи дабигатран етексилат на парентерален антикоагуланс.

Префрлање од парентерален антикоагуланс на лек кој содржи дабигатран етексилат

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

Префрлање од терапија со лекот кој содржи дабигатран етексилат на антагонисти на витамин K (англ. Vitamin K antagonists, VKA)

Почетокот на третманот со VKA се прилагодува врз основа на CrCL на следниов начин.



верзија 1, февруари, 2025

- CrCL \geq 50 mL/min, администрацијата на VKA треба да започне 3 дена пред да се прекине дабигатран етексилат
- CrCL \geq 30 < 50 mL/min, употребата на VKA треба да започне 2 дена пред да се прекине дабигатран етексилат.

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 2 дена од прекинот на третманот со дабигатран етексилат. Дотогаш, потребна е претпазливост во толкувањето на вредностите на INR.

Препраќање 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.

Кардиоверзија

Пациентите со невалвуларна атријална фибрилација кои се лекуваат за превенција од мозочен удар и системска емболија може да останат на третман со дабигатран етексилат додека трае дефибрилацијата.

Катетерска аблација поради атријална фибрилација

Аблација со катетер може да се изврши кај пациенти со SPAF третирани со дабигатран етексилат 150 mg два пати на ден. Третманот со дабигатран етексилат не мора да се прекине.

Нема достапни податоци за третман со 110 mg два пати на ден со лек кој содржи дабигатран етексилат.

Перкутана коронарна интервенција (PCI) со поставување стент (SPAF)

Пациентите со невалвуларна атријална фибрилација кои се подложени на PCI со вградување на стент може да се третираат со дабигатран етексилат во комбинација со антиромбоцитни лекови откако ќе се постигне хемостаза.

Начин на примена

Лековите кои содржат 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 1) 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. Лекарот



верзија 1, февруари, 2025

одлучува за прилагодување на дозата откако ќе ги процени потенцијалните корист и ризик за секој пациент поединечно (видете во претходниот текст). Коагулационите тестови (видете во делот „Коагулациони тестови и нивно толкување“) можат да помогнат да се идентификуваат пациентите со зголемен ризик од крварење предизвикано од прекумерна изложеност на дабигатран етексилат. Доколку се препознае прекумерна изложеност на дабигатран етексилат кај пациенти со висок ризик од крварење, се препорачува доза од 220 mg како една капсула од 110 mg два пати на ден. Доколку се појави клинички значајно крварење, третманот треба да се прекине.

Во случај на животозагрозувачко и неконтролирано крварење, кога е потребно брзо поништување на антикоагулациониот ефект на дабигатран етексилат, достапен е специфичен антидот (PRAXBIND (idarucizumab)).

Табела 1: Фактори на ризик кои може да го зголемат ризикот од крварење*

Фармакодинамски и кинетички фактори	Возраст ≥ 75 години
Фактори кои го зголемуваат нивото на дабигатран етексилат во плазмата	<p>Значајни:</p> <ul style="list-style-type: none"> Умерено оштетување на бубрезите (30-50 mL/min CrCL)[†] 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) <p>Помалку значајни:</p> <ul style="list-style-type: none"> Мала телесна тежина (<50 kg)
Фармакодинамски интеракции	<ul style="list-style-type: none"> Ацетилсалицилна киселина и други инхибитори на агрегација на тромбоцити како што е клопидогрел Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) SSRI или SNRI[†] Други лекови кои можат да ја нарушат хемостазата
Заболувања/процедури со посебен ризик од крварење	<ul style="list-style-type: none"> Конгенитални или стекнати коагулациони нарушувања Тромбоцитопенија или функционален дефект на тромбоцитите Езофагитис, гастритис и гастроезофагеален рефлукс Неодамнешна биопсија, голема траума Бактериски ендокардитис



верзија 1, февруари, 2025

* За посебни популации пациенти за кои е потребна помала доза, видете во делот „Дозирање“.

† CrCL: клиренс на креатинин; P-gr: P-гликопротеин; 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. Пациентите треба да се советуваат да ги информираат здравствените работници за земање лек кој содржи дабигатран етексилат, доколку треба да им биде извршена хируршка или инвазивна процедура.

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



верзија 1, февруари, 2025

*Итни хируршки
зафати или итни
процедури*

Употребата на лекот што содржи дабигатран етексилат мора привремено да се прекине. Во случај кога е потребно брзо враќање на антикоагулационото дејство на дабигатран етексилат, достапен е специфичен антидот за дабигатран етексилат (PRAXBIND (idarucizumab)).

Прекинување на терапијата со дабигатран етексилат ги изложува пациентите на ризик од тромбоза поради нивната основна болест. Терапијата со дабигатран етексилат може повторно да започне 24 часа по примената на PRAXBIND (idarucizumab) доколку пациентот е клинички стабилен и е постигната соодветна хемостаза.

*Субакутни хируршки
зафати/интервенции*

Употребата на лек кој содржи дабигатран етексилат треба привремено да се прекине. Операцијата/интервенцијата доколку е можно, треба да се одложи за најмалку 12 часа после последната доза. Ако операцијата 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 (за кардиоверија да се види во претходниот текст).



Елективни хирушки зафати

Доколку е можно, употребата на лекови кои содржат дабигатран етексилат треба да се прекине најмалку 24 часа пред инвазивни или хирушки процедури. Кај пациенти со зголемен ризик од крварење или во случај на голема хирушка процедура, во која може да биде потребна потполна хемостаза, треба да се разгледа можноста за прекин на употребата на лекови кои содржат дабигатран етексилат 2 - 4 дена пред операцијата. За правилата за прекин на третманот, да се погледне Табела 2.

Табела 2: Правила за прекин на третманот пред инвазивни или хирушки процедури

Бубрежна функција (CrCL во mL/min)	Процент полуживот (часови)	Употребата на лекови кои содржат дабигатран етексилат треба да се прекине пред елективен хирушки зафат	
		Висок ризик од крварење или голема хирушка процедура	Стандарден ризик
≥80	~13	2 дена претходно	24 часа претходно
≥50 - <80	~15	2-3 дена претходно	1-2 часа претходно
≥30 - <50	~18	4 дена претходно	2-3 дена претходно (> 48 часа)

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.



верзија 1; февруари, 2025

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

- *Меѓународен нормализиран сооднос (INR)*

INR тестот не е сигурен за пациенти кои се на третман со лекови кои содржат дабигатран етексилат и не се изведува.

- *Активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTV)*

Тестот aPTV се користи како приближен индикатор за антикоагулациониот статус со дабигатран етексилат, но не е погоден за прецизно квантифицирање на антикоагулациониот ефект.

- *Калибрирано разредено тромбинско време (dTV), тромбинско време (TV), екаринско време на коагулација (ECT)*

Постои тесна поврзаност помеѓу концентрацијата на дабигатран етексилат во плазмата и степенот на антикоагулациониот ефект. За квантитативно мерење на концентрацијата на дабигатран етексилат во плазмата, развиени се неколку калибрирани тестови за дабигатран етексилат врз основа на dTV. Разреденото тромбинско време - мерење 1 (dTV) од **> 200 ng/mL плазматска концентрација на дабигатран етексилат пред следното администрирање на лекот**, може да биде поврзано со поголем ризик од крварење¹. Редовното мерење на dTV не укажува на клинички значајно антикоагулационо дејство на дабигатран етексилат. TV и ECT можат да дадат корисни информации, но тестовите не се стандардизирани.

Табела 3: Пресечни вредности на тестовите на коагулација на крајот од интервалот на дозирање (т.е. непосредно пред следната доза на лекот) кои можат да бидат поврзани со зголемен ризик од крварење.

Забелешка: во првите 2-3 дена по операцијата, постои можност за откривање на лажни пролонгирани вредности.

Тест (вредност на крајот од интервалот на дозирање)	
dTV [ng/mL]	> 200
ECT [x пати повеќе од горната гранична вредност]	> 3
aPTV [x пати повеќе од горната гранична вредност]	> 2
INR	Не се спроведува



верзија 1; февруари, 2025

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

Ако постои сомнеж за предозирање, тестовите на коагулација може да помогнат да се утврди ризикот од крварење. Прекумерната антикоагулација може да бара прекин на третманот со лекови кои содржат дабигатран етексилат. Бидејќи дабигатран етексилат се излучува главно преку бубрезите, 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 овие лекови 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

Во ситуации кога е потребно брзо поништување на антикоагулационото дејство на лековите што содржат дабигатран етексилат (опасно по живот или неконтролирано крварење или за време на итен хируршки зафат или итни процедури), достапен е специфичен антидот PRAXBIND (idarucizumab). Во зависност од клиничката ситуација, неопходно е да се спроведе супортивен третман, како што е хируршка хемостаза и надоместување на волуменот на крв. Може да се земе предвид употребата на свежа полна крв, свежо замрзната плазма и/или тромбоцитни концентрати во случај на тромбоцитопенија или употреба на антиромбоцитни лекови со долго дејство. Може да се земе предвид примена на концентрат на коагулациони фактори (активиран или неактивиран) или рекомбинантен фактор VIIa. Сепак, клиничките податоци се многу ограничени.

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 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 страната 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 доел 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/>.

