

Водич за пропишување на лекови кои содржат дабигатран етексилат за примарна превенција на венски тромбоемболизам

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 индикација за примарна превенција на венски тромбемболизам (VTE), со дозирање еднаш дневно.

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.



Индикации

Примарна превенција на венски тромбоемболизам кај возрасни пациенти кои биле подложени на елективен хируршки зафат за вградување ендопротеза на колкот или коленото (pVTEp).

Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на било која од помошните супстанции на лекот
- Пациенти со тешко бубрежно оштетување ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$)
- 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- gr инхибитори: системски кетоназол, циклоспорин, итраконазол, дронедазон и фиксна комбинација гликапревир/пибрентасвир
- Присуство на вештачки срцеви залистоци за кои е потребно антикоагулантна терапија.



верзија 1; февруари, 2025

Дозирање

	Почеток на третманот на денот на хируршкиот зафат, 1 - 4 часа по завршувањето на хируршкиот зафат	Доза на одржување почнувајќи од првиот ден по хируршкиот зафат	Времетраење на дозата на одржување
Пациенти по елективен хируршкиот зафат за вградување ендопротеза на колено	Една капсула од 110 mg од лекот што содржи дабигатран етексилат	220 mg од лекот што содржи дабигатран етексилат еднаш дневно во форма на 2 капсули од 110 mg	10 дена
Пациентите по елективен хируршкиот зафат за вградување ендопротеза на колкот			28 - 35 дена

Забелешка: Доколку не се обезбеди хемостаза во постоперативниот период, потребно е да се одложи почетокот на третманот. Доколку третманот не се започне на самиот ден на хируршкиот зафат, тогаш третманот започнува со 2 капсули еднаш дневно.

Намалување на дозата

	Почеток на третманот на денот на хируршкиот зафат, 1 - 4 часа по завршувањето на хируршкиот зафат	Доза на одржување почнувајќи од првиот ден по хируршкиот зафат	Времетраење на дозата на одржување
Пациенти со умерено оштетување на бубрежната функција (клиренс на креатинин (CrCL) 30-50 ml/min)	Една капсула од 75 mg од лекот што содржи дабигатранетексилат	150 mg од лекот што содржи дабигатранетексилат еднаш дневно, во форма на 2 капсули од 75 mg	10 дена (хируршки зафат на вградување на ендопротеза на колено) или 28 - 35 дена (хируршки зафат на
Пациенти кои истовремено примаат верапамил, амиодарон, кинидин			35 дена



верзија 1; февруари, 2025

Пациенти на возраст од 75 години или постари			вградување на ендопротеза на колк)
--	--	--	------------------------------------

Кај пациенти со умерено бубрежно оштетување кои истовремено земаат верапамил, неопходно е да се размисли за намалување на дозата на лекот што содржи дабигатран етексилат на 75 mg на ден.

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).

***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 $\mu\text{mol/L}$:

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

Префрлување на друг лек

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

Префрлување 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)).

Начин на примена

Лековите кој содржи дабигатран етексилат се наменети за перорална употреба.



верзија 1; февруари, 2025

- 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. 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 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	Значајни: • Умерено оштетување на бубрезите (30-50 mL/min CrCL)[†] • Истовремен третман со силни P-gr инхибитори[†] (видете дел „Контраиндикации“) • Истовремена употреба на благи до умерени P-gr инхибитори (на пр. амиодарон, верапамил, кинидин и тикагрелор) Помалку значајни: • Мала телесна тежина (<50 kg)
Фармакодинамски интеракции	• 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	• Конгенитални или стекнати коагулациони нарушувања • Тромбоцитопенија или функционален дефект на тромбоцитите

верзија 1, февруари, 2025



	• Езофагитис, гастритис и гастроезофагеален рефлукс • Неодамнешна биопсија, голема траума • Бактериски ендокардитис
--	---

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

† CrCL: клиренс на креатинин; P-gp: P-гликопротеин; SSRI: селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин; SNRI: инхибитори на повторно превземање на серотонин и норадреналин.

Периоперативно згрижување

Хируршки зафати и 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 е продолжен, што треба да се земе предвид пред секоја процедура.



*Итни хируршки
зафати или итни
интервенции*

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. 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 лекови кои содржат 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 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 хируршки процедури

Бубрежна функција (CrCL во mL/min)	Проценет полуживот (часови)	Употребата на лекови кои содржат дабигатран етексилат треба да се прекине пред елективен хируршки зафат	
		Висок ризик од крварење или голема хируршка процедура	Стандарден ризик
≥ 80	~ 13	2 дена претходно	24 часа претходно
$\geq 50 - < 80$	~ 15	2-3 дена претходно	1-2 часа претходно
$\geq 30 - < 50$	~ 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 врем (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 **> 67 ng/mL плазматска концентрација на дабигатран етексилат пред следното администрирање на лекот**, може да биде поврзано со поголем ризик од крварење. 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]	> 67
ECT [x пати повеќе од горната гранична вредност]	Нема податоци*
aPTV [x пати повеќе од горната гранична вредност]	> 1,3
INR	Не се спроведува

* ECT не е измерен кај пациенти третирани за превенција од VTE, по хируршки зафат на вградување на колк или колено со 220 mg дабигатран етексилат еднаш дневно.



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 20 - 28 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 антитромбоцитни 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

верзија 1. февруари 2025



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 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/>.

