

Vodič za propisivače lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat

- **u liječenju venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) i**
- **prevenciji rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti**

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 liječenje venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti.

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

- Indikaciji
- Kontraindikacijama
- Doziranju
- Posebnim skupinama bolesnika koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja
- Perioperativnom zbrinjavanju
- 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

- Liječenje venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti.

Za oblike doza prikladne za određenu dob, vidjeti dio „Doziranje“.

Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari
- Vrijednost eGFR < 50 mL/min/1,73 m²
- 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 pod 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 antikoagulansom, npr.:
 - nefrakcioniranim heparinom (UFH)
 - heparinima niske molekularne težine (enoksaparin, dalteparin, itd.)
 - derivativima heparina (fondaparinuks, itd.)
 - oralnim antikoagulansima (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.
- 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

Kod prelaska između formulacija, možda će biti potrebno promijeniti propisanu dozu. Dozu navedenu u odgovarajućoj tablici za doziranje formulacije potrebno je propisati na temelju tjelesne težine i dobi djeteta. **Dabigatraneteksilat je potrebno uzimati dvaput dnevno**, jednu dozu ujutro i jednu dozu uvečer, približno u isto vrijeme svakog dana. Potrebno je da interval doziranja iznosi što je moguće bliže razdoblju od 12 sati.

Kapsule lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat dostupne su u sljedećim dozama: 75 mg, 110 mg, 150 mg

Kapsule lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat mogu se primijeniti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 godina ili više koji mogu progutati cijele kapsule. Preporučena doza se temelji na bolesnikovoj tjelesnoj težini i dobi kao što je prikazano u Tablici 1. S napredovanjem liječenja potrebno je prilagoditi dozu sukladno tjelesnoj težini i dobi. Za kombinacije tjelesne težine i dobi koje nisu navedene u tablici doziranja, ne mogu se dati preporuke za doziranje.

U Republici Hrvatskoj također su odobreni i oblici ovog lijeka koji su prikladni za bolesnike dobi do 8 godina: obložene granule i otapalo za oralnu otopinu. Više informacija o navedenim oblicima dostupno je u sažetku opisa svojstava lijeka i edukacijskim materijalima za lijek Pradaxa.

Tablica 1: Jednokratne i ukupne dnevne doze dabigatraneteksilata u miligramima (mg) po tjelesnoj težini bolesnika u kilogramima (kg) i njegovoj dobi u godinama

Kombinacija tjelesna težina/dob		Jednokratna doza u mg	Ukupna dnevna doza u mg
Tjelesna težina u kg	Dob u godinama		
11 do < 13	8 do < 9	75	150
13 do < 16	8 do < 11	110	220
16 do < 21	8 do < 14	110	220
21 do < 26	8 do < 16	150	300
26 do < 31	8 do < 18	150	300
31 do < 41	8 do < 18	185	370
41 do < 51	8 do < 18	220	440
51 do < 61	8 do < 18	260	520
61 do < 71	8 do < 18	300	600
71 do < 81	8 do < 18	300	600
> 81	10 do < 18	300	600

Jednokratne doze za koje su potrebne kombinacije više od jedne kapsule:

- 300 mg: dvije kapsule od 150 mg ili četiri kapsule od 75 mg
- 260 mg: jedna kapsula od 110 mg plus jedna kapsula od 150 mg ili jedna kapsula od 110 mg plus dvije kapsule od 75 mg
- 220 mg: dvije kapsule od 110 mg
- 185 mg: jedna kapsula od 75 mg plus jedna kapsula od 110 mg
- 150 mg: jedna kapsula od 150 mg ili dvije kapsule od 75 mg

Trajanje primjene

Trajanje terapije se mora prilagoditi individualnim potrebama na temelju procjene omjera koristi i rizika.

Preporuke za mjerenje bubrežne funkcije

- Prije početka liječenja lijekom koji sadrži dabigatraneteksilat, potrebno je odrediti procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR) primjenom Schwartzove formule (provjeriti u nadležnom laboratoriju koju metodu koriste za procjenu kreatinina).
- Liječenje dabigatraneteksilatom u bolesnika s $eGFR < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ je kontraindicirano (vidjeti dio Kontraindikacije).
- Bolesnike s $eGFR \geq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ potrebno je liječiti dozom sukladno relevantnim algoritmima doziranja (vidjeti Tablicu 1.).

Prijelaz na drugi lijek

Prijelaz s lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat na parenteralne antikoagulanse

Preporučuje se čekati 12 sati nakon posljednje doze prije prijelaza s dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulanse.

Prijelaz s parenteralnih antikoagulansa na lijekove koji sadrže dabigatraneteksilat

Potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulansa i započeti s dabigatraneteksilatom 0 - 2 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog liječenja (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (UFH)).

Prijelaz s liječenja lijekovima koji sadrže dabigatraneteksilat na antagoniste vitamina K (VKA)

Bolesnici s $eGFR \geq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ moraju započeti primjenu VKA 3 dana prije prekida dabigatraneteksilata.

Bolesnici s $eGFR < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ nisu bili ispitani. Preporuke za prijelaz na VKA se ne mogu dati.

Budući da dabigatraneteksilat može utjecati na vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (org. *International Normalized Ratio*, INR), INR će bolje održavati učinak VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primjene dabigatraneteksilata. Do tada je potreban oprez u interpretaciji INR vrijednosti.

Prijelaz s VKA na lijekove koji sadrže dabigatraneteksilat

Primjena VKA se prekida. Dabigatraneteksilat se može početi davati čim je $INR < 2,0$.

Način primjene

Lijekovi koji sadrže dabigatraneteksilat: 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsule

Kapsule lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat su namijenjene za peroralnu primjenu.

- Kapsule se mogu uzeti sa ili bez hrane. Kapsula 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 2) potrebno je pažljivo pratiti radi znakova ili simptoma krvarenja ili anemije, osobito u slučaju kombinacije više rizičnih faktora. Neobjašnjen pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog tlaka zahtijeva nalaženje mjesta krvarenja. Kada se pojavi klinički relevantno krvarenje, potrebno je prekinuti liječenje. Za više informacija vidjeti „Koagulacijski testovi i njihova interpretacija”.

Nije ustanovljena djelotvornost i sigurnost specifičnog antagonista (PRAXBIND, idarucizumab) u pedijatrijskih bolesnika. Hemodijaliza može ukloniti dabigatraneteksilat.

Tablica 2: Rizični faktori koji mogu povećati rizik od krvarenja

Faktori koji povišuju razinu dabigatraneteksilata u plazmi	<ul style="list-style-type: none">• Istodobno liječenje s jakim inhibitorima P-gp[†] (vidjeti dio Kontraindikacije)• Istodobna primjena blagih do umjerenih P-gp inhibitora (npr. amiodarona, verapamila, kinidina i tikagrelora)
Farmakodinamičke interakcije	<ul style="list-style-type: none">• Acetilsalicilatna kiselina i drugi inhibitori agregacije trombocita poput klopidogrela• 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

[†] P-gp: P-glikoprotein; NSAIL: nesteroidni protuupalni lijekovi; SSRI-i: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SNRI-i: inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina.

Perioperativno zbrinjavanje

Kirurški zahvati i intervencije

Bolesnici koji se liječe lijekovima koji sadrže dabigatraneteksilat, a podvrgnuti su kirurškim ili invazivnim postupcima su pod povećanim rizikom od krvarenja. Stoga, kirurške intervencije mogu zahtijevati privremeni prekid primjene dabigatraneteksilata.

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

<i>Hitni kirurški zahvati ili hitni postupci</i>	Primjena dabigatraneteksilata se mora privremeno prekinuti. Hemodijaliza može ukloniti dabigatraneteksilat. Prekid terapije dabigatraneteksilatom izlaže bolesnike riziku od tromboze od njihove osnovne bolesti.
<i>Subakutni kirurški zahvati/intervencije</i>	Primjenu dabigatraneteksilata potrebno je privremeno prekinuti. Kirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ako postoji mogućnosti, odgoditi za najmanje 12 sati nakon posljednje doze. Ako se kirurški zahvat ne može odgoditi, rizik od krvarenja se može povećati. Potrebno je odvagati rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

<i>Elektivni kirurški zahvat</i>	Ako postoji mogućnost, primjenu dabigatraneteksilata 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 dabigatraneteksilata 2 - 4 dana prije kirurškog zahvata.	
	<i>Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za pedijatrijske bolesnike:</i>	
	Bubrežna funkcija (eGFR u mL/min/1,73 m ²)	Prekinuti primjenu dabigatraneteksilata prije elektivnog kirurškog zahvata
> 80	24 sata prije	
50 - 80	2 dana prije	
< 50	Ti bolesnici nisu bili ispitani (vidjeti dio Kontraindikacije)	

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može se povećati u slučajevima traumatske ili ponovljene punkcije te produljene primjene epiduralnog katetera. Nakon uklanjanja katetera, potreban je interval od minimalno 2 sata prije primjene prve doze dabigatraneteksilata. 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.

Mjerenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana može biti korisno u otkrivanju previsoke izloženosti dabigatranu u prisustvu dodatnih čimbenika rizika.

- INR test je nepouzdan za bolesnike na dabigatraneteksilatu i prijavljivani su lažno pozitivni porasti INR-a. Stoga se INR test ne provodi.
- Razrijeđeno trombinsko vrijeme (engl. *diluted thrombin time*, dTT), ekarinsko vrijeme zgrušavanja (engl. *ecarin clotting time*, ECT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) mogu dati korisne podatke, ali rezultati se moraju interpretirati s oprezom zbog varijabilnosti između testova.

Vrijeme uzimanja: Antikoagulacijski parametri ovise o vremenu kada je uzet uzorak krvi u odnosu na vrijeme kada je uzeta posljednja doza lijeka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon primjene dabigatraneteksilata (maksimalna koncentracija) imat će različit (viši) rezultat u svim testovima koagulacije u odnosu na uzorak krvi uzet 10-16 sati (vrijednosti pri kraju intervala doziranja) nakon unosa iste doze lijeka.

Predoziranje

Pretjerana antikoagulacija može zahtijevati prekid liječenja dabigatraneteksilatom. 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 predoziranja je ograničeno. Predoziranje dabigatraneteksilatom može dovesti do

krvarenja. U slučaju hemoragičnih komplikacija, liječenje se mora prekinuti, a izvor krvarenja treba ispitati (vidjeti dio Zbrinjavanje komplikacija krvarenja).

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja

Djelotvornost i sigurnost specifičnog antagonista (PRAXBIND, idarucizumab) nije ustanovljena u pedijatrijskih bolesnika. Hemodijaliza može ukloniti dabigatraneteksilat.

Ovisno od kliničke situacije, potrebno je provesti suportivno liječenje, kao što je kirurška hemostaza i nadoknada volumena krvi.

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 ili njegovatelju pedijatrijskog bolesnika da stalno sa sobom imaju Karticu s 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/njihovo dijete uzima istodobno s lijekom koji sadrži dabigatraneteksilat, o znakovima krvarenja te kada potražiti pomoć zdravstvenog osoblja.

Prijavljivanje 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): <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>.