

Vodič za  
propisivanje  
leka PRADAXA®  
u primarnoj  
prevenciji venske  
tromboembolije  
(VTE)

Datum revizije teksta:  
januar 2017.

Preporuke koje se nalaze u ovom vodiču odnose se na primenu leka Pradaxa® samo u indikaciji primarne prevencije VTE uz doziranje jednom dnevno.

**Ovaj vodič daje preporuke za primenu leka Pradaxa® (dabigatraneteksilat) da bi se rizik od krvarenja sveo na minimum i obuhvata:**

- Indikaciju
- Kontraindikacije
- Doziranje
- Posebne grupe pacijenata
- Testove koagulacije i njihovu interpretaciju
- Mere koje se preduzimaju u slučaju predoziranja

Ovaj vodič za propisivanje leka ne zamenjuje Sažetak karakteristika leka Pradaxa® (SmPC).



## Indikacija<sup>1</sup>

Primarna prevencija venske tromboembolije kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka ili totalne zamene kolena.

## Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka
- Pacijenti sa teškom bubrežnom insuficijencijom (CrCL <30 mL/min)
- Aktivno, klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za veće krvarenje. Ovo može da se odnosi na tekuće ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, prisustvo malignih neoplazmi u visokom riziku od krvarenja, povreda mozga ili kičmene moždine skorijeg datuma, nedavni hirurški zahvati na mozgu, kičmenoj moždini ili očima, skorija intrakranijalna hemoragija, prisustvo ezofagealnih variksa ili sumnja na njih, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti.
- Istovremena terapija ma kojim drugim antikoagulansom npr. nefrakcionisani heparin (NFH), heparini niske molekulske težine (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuks itd.), oralni antikoagulansi (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, itd.) izuzev u specifičnim uslovima prelaska sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju ili kada se NFH primenjuje u dozi koja je neophodna za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera

- Insuficijencija jetre ili oboljenje jetre koje može da ima uticaj na preživljavanje pacijenta
- Istovremena primena sa sistemski primenjenim ketokonazolom, ciklosporinom, itraconazolom i dronedaronom
- Veštački srčani zalisci koji zahtevaju antikoagulantnu terapiju

## Doziranje

- Započeti sa oralnom primenom u roku 1 - 4 sata nakon završetka operacije u obliku jedne kapsule (110 mg)
- Nakon toga, nastavlja se sa 220 mg (uzima se jednom dnevno u obliku 2 kapsule od 110 mg) u ukupnom trajanju od 10 dana (koleno) ili 28 - 35 dana (kuk)

**Napomena: Ukoliko nije osigurana hemostaza u postoperativnom periodu, potrebno je odložiti početak terapije. Ukoliko se sa lečenjem ne počne na sam dan operacije, onda ga treba započeti sa 2 kapsule jednom dnevno.**

**Posebne grupe pacijenata sa sniženom dnevnom dozom (videti nastavak teksta):**

- Pacijenti starosti 75 godina ili stariji
- Umereno oštećenje bubrega (klirens kreatinina 30 - 50 mL/min)
- Istovremena primena verapamila ili amiodarona ili hinidina

**Preporuke doziranja za posebne grupe pacijenata:**

- Započnite sa oralnom primenom u roku 1 - 4 sata nakon završetka operacije u obliku jedne kapsule (75 mg)
- Nakon toga, 150 mg (uzima se jednom dnevno u obliku 2 kapsule od 75 mg) u ukupnom trajanju od 10 dana (koleno) ili 28 - 35 dana (kuk)

## Način primene

- Pradaxa® se može uzimati sa ili bez hrane. Kapsula se guta cela sa čašom vode da bi lakše dospela do želuca. Ne lomite, ne žvačite i ne praznite pelete iz kapsule jer to može da poveća rizik od krvarenja.

### Preporuke za procenu bubrežne funkcije kod svih pacijenata

- Bubrežna funkcija se procenjuje izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCL) pomoću Cockcroft-Gaultove metode\* pre započinjanja terapije lekom Pradaxa® kako bi se isključili pacijenti sa teškim oštećenjem bubrega (tj. CrCL <30mL/min).
- Bubrežnu funkciju treba procenjivati i kada se sumnja na slabljenje ili oštećenje bubrežne funkcije tokom terapije (npr. hipovolemija, dehidracija i pri istovremenoj primeni određenih lekova).

#### \* Cockcroft-Gaultova formula:

Za kreatinin u mg/dL:

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

Za kreatinin u  $\mu\text{mol/L}$ :

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{starost [godine]}) \times \text{težina [kg]} (\times 0,85 \text{ za žene})}{\text{koncentracija kreatinina u serumu } [\mu\text{mol/L}]}$$

Ova metoda se preporučuje za procenu klirensa kreatinina pacijenata pre i tokom lečenja lekom Pradaxa®.

### Posebne grupe pacijenata koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja

Pacijente pod povećanim rizikom od krvarenja (videti Tabelu 1) treba pažljivo klinički pratiti (radi znakova krvarenja ili anemije).

Testovi koagulacije (videti odeljak "Testovi koagulacije i njihova interpretacija") mogu pomoći u identifikaciji bolesnika sa povećanim rizikom od krvarenja izazvanim preteranim izlaganjem dabigatranu.

Kao i kod svih antikoagulanasa, lek Pradaxa® treba primeniti sa oprezom u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja. Krvarenje se može pojaviti na bilo kojem mestu tokom lečenja lekom Pradaxa®.

U slučaju neobjašnjivog pada hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog pritiska treba potražiti mesto krvarenja. Ukoliko se pojavi klinički značajno krvarenje, potrebno je prekinuti lečenje.

U slučajevima po život opasnog ili nekontrolisanog krvarenja, kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva leka Pradaxa®, na raspolaganju je specifičan antagonist dabigatrana (Praxbind®, idarucizumab) (videti odeljak "Preporuke za slučajeve predoziranja<sup>1,2</sup>").

Tabela 1\* prikazuje faktore koji mogu povećati rizik od krvarenja.

Farmakodinamski i farmakokinetički faktori	
• Starost $\geq 75$ godina	
Faktori koji povećavaju koncentracije dabigatrana u plazmi	<b><u>Važni:</u></b>
	• Umerena bubrežna insuficijencija (30-50 mL/min CrCL) <sup>†</sup>
	• Istovremena primena P-gp <sup>†</sup> inhibitora
	<b><u>Manje važni:</u></b>
	• Mala telesna masa (<50 kg)

Farmakodinamske interakcije	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetilsalicilna kiselina</li> <li>• NSAIL</li> <li>• Klopidoogrel</li> <li>• SSRI ili SNRI<sup>#</sup></li> <li>• Ostali lekovi koji mogu negativno uticati na hemostazu</li> </ul>
Bolesti / procedure sa posebnim rizikom od hemoragije	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije</li> <li>• Trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita</li> <li>• Ezofagitis, gastritis ili gastroezofagealni refluks</li> <li>• Skorija biopsija ili teža trauma</li> <li>• Bakterijski endokarditis</li> </ul>

\* Za posebne grupe pacijenata kojima je potrebna snižena doza, videti odeljak "Doziranje".

† CrCL: klirens kreatinina; P-gp: P-glikoprotein; SSRI: selektivni inhibitori preuzimanja serotonina; SNRI: selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina.

## Prelaz s jedne na drugu terapiju

### *Sa terapije lekom Pradaxa<sup>®</sup> na parenteralne antikoagulanse*

Preporučuje se da se sačeka 24 sata po uzimanju poslednje doze pre prebacivanja sa dabigatraneteksilata na parenteralni antikoagulans.

### *Prelaz sa parenteralnog antikoagulansa na lek Pradaxa<sup>®</sup>*

Prekinuti terapiju parenteralnim antikoagulansom i započeti terapiju sa dabigatraneteksilatom 0-2 sata pre vremena kada treba dati sledeću dozu alternativne terapije, ili u trenutku obustave u slučaju kontinuirane terapije (npr. intravenski nefrakcionisani heparin (NFH)).

## **Hirurški zahvati i intervencije**

Pacijenti koji primaju lek Pradaxa® i podvrgavaju se hirurškim ili drugim invazivnim procedurama su u povećanom riziku od krvarenja. Stoga hirurške intervencije mogu da uslove privremenu obustavu leka Pradaxa®.

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom klirens dabigatrana može da potraje duže, što treba uzeti u obzir pre svake procedure.

### **Hitni hirurški zahvati ili hitne procedure**

Primenu leka Pradaxa® potrebno je privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva, dostupan je specifičan antagonist za lek Pradaxa® (Praxbind®, idarucizumab). Poništenje terapije dabigatranom izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti.

Terapija lekom Pradaxa® može se ponovo započeti 24 sata nakon primene leka Praxbind® (idarucizumab), ako je pacijent klinički stabilan i ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.

### **Subakutni hirurški zahvati/intervencije**

Primenu leka Pradaxa® potrebno je privremeno prekinuti. Hirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnost, odložiti za najmanje 12 sati nakon poslednje doze. Ako se hirurški zahvat ne može odložiti, rizik od krvarenja se može povećati. Potrebno je proceniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

### **Elektivni hirurški zahvati**

Ukoliko postoji mogućnost, primenu leka Pradaxa® je potrebno prekinuti najmanje 24 časa pre invazivnih ili hirurških postupaka. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog hirurškog zahvata u kome može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite



prekid primene leka Pradaxa® 2 - 4 dana pre hirurškog zahvata. Klirens dabigatrana kod pacijenata sa insuficijencijom bubrežne funkcije može biti usporen. To je potrebno uzeti u obzir pre svakog postupka.

U Tabeli 2 dat je sažet prikaz pravila za obustavu terapije pre hirurških ili invazivnih procedura.

Bubrežna funkcija (CrCL mL/min)	Procenjeno poluvreme eliminacije (sati)	Prekid primene dabigatrana pre elektivne hirurgije	
		Visok rizik od krvarenja ili velike hirurgije	Standardni rizik
≥80	~13	2 dana pre	24 sata pre
≥50 - <80	~15	2 - 3 dana pre	1 - 2 dana pre
≥30 - <50	~18	4 dana pre	2 - 3 dana pre (>48 sati)

### Spinalna anestezija / epiduralna anestezija / lumbalna punkcija

Procedure kao što je spinalna anestezija mogu da zahtevaju očuvanu hemostatsku funkciju.

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može da bude povećan u slučajevima traumatske ili ponavljane punkcije i produžene upotrebe epiduralnih katetera. Posle uklanjanja katetera potrebno je da prođe interval od najmanje 2 sata pre davanja prve doze leka Pradaxa®. Ovi pacijenti iziskuju čestu opservaciju da se prepoznaju neurološki znaci i simptomi spinalnog ili epiduralnog hematoma.

### Testovi koagulacije i njihova interpretacija

Terapija lekom Pradaxa® ne zahteva rutinsko kliničko praćenje, niti kod kratkotrajnog niti kod dugotrajnog lečenja.<sup>4</sup> Međutim, kod

sumnje na predoziranje, zatim kod pacijenata koji dolaze u hitnu službu u bolnicu, a leče se lekom Pradaxa<sup>®</sup>, preporučuje se procena njihovog antikoagulantnog statusa.

Postoji uska povezanost između koncentracije dabigatrana u plazmi i stepena antikoagulantnog dejstva.<sup>1,2</sup> Trombinsko vreme (TT), ekarinsko vreme koagulacije (ECT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) mogu da obezbede korisne informacije, ali ovo nisu standardizovani testovi i njihove rezultate treba tumačiti sa oprezom.

- **aPTT**

aPTT test je široko dostupan i približan je pokazatelj antikoagulantne aktivnosti dabigatrana. Međutim, aPTT nije dovoljno senzitivan i nije pogodan za precizno merenje antikoagulantnog dejstva, posebno kada su vrednosti dabigatrana u plazmi visoke. **Visoke aPTT vrednosti treba tumačiti sa oprezom.**

- **INR**

INR test je nepouzdan kod pacijenata koji primaju lek Pradaxa<sup>®</sup> i prijavljivana su lažno pozitivna povećanja INR vrednosti. Zbog toga INR test ne treba raditi.

- **Merenje koncentracije dabigatrana u plazmi**

Za kvantitativno merenje koncentracije dabigatrana u plazmi postoji nekoliko testova koji se zasnivaju na određivanju vrednosti razređenog trombinskog vremena (dTT).<sup>5-7</sup> Vrednost razređenog trombinskog vremena (dTT) **>67 ng/mL koncentracije dabigatrana u plazmi** pre unosa sledeće doze leka može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja.<sup>1</sup> Normalan rezultat merenja dTT ukazuje da nema klinički značajnog antikoagulantnog dejstva dabigatrana.

Tabela 3 prikazuje granične vrednosti testova koagulacije pri kraju intervala doziranja (npr. 10-16 sati nakon prethodne doze) koje mogu da budu povezane sa povećanim rizikom od krvarenja. **Molimo**

**obratite pažnju:** u prva 2-3 dana nakon operativnih zahvata mogu se dobiti lažno produžena merenja.<sup>2,3</sup>

Test (na kraju intervala doziranja)	
dTT [ng/mL]	>67
ECT [× - puta povećane vrednosti iznad normale]	Nema podataka
aPTT [× - puta povećane vrednosti iznad normale]	>1,3
INR	Ne treba raditi

\* ECT nije meren kod pacijenata lečenih za prevenciju VTE posle operacije kuka ili kolena sa 220 mg leka Pradaxa<sup>®</sup> jednom dnevno.

**Vreme uzimanja:** antikoagulacioni parametri zavise od vremena kada je uzet uzorak krvi u odnosu na vreme kada je uzeta prethodna doza leka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon primene leka Pradaxa<sup>®</sup> (maksimalna koncentracija) imaće različit (viši) rezultat u svim testovima koagulacije u odnosu na uzorak krvi uzet 10-16 sati (vrednosti pri kraju doziranja) nakon primene iste doze leka.

## Preporuke za slučajev predoziranja<sup>1-2</sup>

Doze leka Pradaxa<sup>®</sup> koje premašuju preporučene doze izlažu pacijenta povećanom riziku od krvarenja. U slučaju sumnje na predoziranje, koagulacioni testovi mogu da pomognu da se odredi rizik od krvarenja. Prekomerna inhibicija koagulacije može da zahteva prekid terapije lekom Pradaxa<sup>®</sup>. U slučaju komplikacija povezanih sa krvarenjem, terapija mora da se prekine a izvor krvarenja mora da se ispita. S obzirom da se dabigatran uglavnom izlučuje putem bubrega, mora se održavati adekvatna diureza. U zavisnosti od kliničke situacije treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije tj. hirurške hemostaze ili nadoknade

izgubljene krvi, prema uputstvu ordinirajućeg lekara.<sup>1</sup> U obzir se uzima primena sveže pune krvi ili sveže zamrznute plazme i/ili koncentrata trombocita u slučajevima u kojima postoji trombocitopenija ili ako su korišćeni antitrombocitni agensi dugog dejstva. Svu simptomatsku terapiju treba dati po odluci ordinirajućeg lekara.

U situacijama kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva leka Pradaxa<sup>®</sup> (po život opasno ili nekontrolisano krvarenje, hitni hirurški zahvati ili hitne procedure) na raspolaganju je specifičan antagonist dabigatrana (Praxbind<sup>®</sup>, idarucizumab).

Može se razmotriti primena koncentrata faktora koagulacije (aktivirani ili neaktivirani) ili rekombinantnog Faktora VIIa. Postoje određeni eksperimentalni dokazi koji idu u prilog ulozi ovih lekova u poništavanju antikoagulantnog dejstva dabigatrana, ali podaci o njihovom pozitivnom efektu u kliničkom okruženju, kao i o mogućem riziku ponovljene (rebound) tromboembolije su vrlo ograničeni.

Koagulacioni testovi mogu postati nepouzdana nakon primene predloženih agenasa za poništavanje dejstva. Treba biti oprezan kada se tumače rezultati ovih testova.

S obzirom na to da je vezivanje za proteine plazme slabo, dabigatran se može ukloniti dijalizom. Međutim, kliničko iskustvo koje bi pokazalo korist ovog pristupa u kliničkim studijama je ograničeno.

U slučaju velikih krvarenja, zavisno od lokalnih uslova i da li je na raspolaganju, treba konsultovati stručnjaka za koagulaciju.

## **Pradaxa<sup>®</sup> Kartica za pacijenta sa upozorenjima**

Molimo, obezbedite svojim pacijentima Pradaxa<sup>®</sup> Kartica za pacijenta sa upozorenjima koja će ga informisati o znacima ili simptomima krvarenja, kao i o tome kada da potraži pomoć medicinskog osoblja.

## Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### Reference:

1. Pradaxa<sup>®</sup>, kapsula, tvrda, Sažetak karakteristika leka, mart 2017., Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o. Beograd
2. van Ryn J *et al.* *Thromb Haemost* 2010; **103**:1116–1127.
3. Liesenfeld K-H *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2006; **62**:527–537.
4. Stangier J *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2007; **64**:292–303.
5. Hemoclot<sup>®</sup> thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). [www.clottingtesting.com](http://www.clottingtesting.com)
6. HemosIL<sup>®</sup> assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). [www.instrumentationlaboratory.com](http://www.instrumentationlaboratory.com)
7. Technoclot<sup>®</sup> DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). <http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>

Pradaxa® je zaštitni znak kompanije Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG, i može se koristiti samo sa odobrenjem.





Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o. Beograd  
Milentija Popovića 5a, 11070 Beograd  
tel: 011 / 311 5960, fax: 011 / 311 5961

Ukoliko Vam je potrebna medicinska informacija o leku kompanije  
Boehringer Ingelheim, molimo Vas pozovite navedeni kontakt telefon  
ili pošaljite e-mail na adresu [medinfo@boehringer-ingelheim.com](mailto:medinfo@boehringer-ingelheim.com)