

Daxanlo (dabigatran etexilate)

GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR pentru pacienții copii și adolescenți

Informații importante pentru profesioniștii din domeniul sănătății privind reducerea la minimum a riscurilor

Acest ghid oferă recomandări pentru utilizarea dabigatran etexilat la pacienții pediatrici în vederea reducerii la minimum a riscului de sângerare

- Indicații
- Contraindicații
- Doze
- Grupe speciale de pacienți cu un posibil risc de sângerare crescut
- Gestionare perioperatorie
- Teste de coagulare și interpretarea acestora
- Supradozaj
- Gestionarea complicațiilor hemoragice
- Cardul de atenționare al pacientului
- Ghid special pentru utilizarea dabigatran soluție orală

Acest ghid de prescriere nu înlocuiește Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru dabigatran etexilat.

CARDUL DE ATENȚIONARE AL PACIENTULUI

Un card de atenționare al pacientului este furnizat pacientului dumneavoastră în ambalajul cu dabigatran. Pacientul sau îngrijitorul pacientului copil sau adolescent trebuie să fie instruit să poarte asupra sa în permanență cardul de alertă al pacientului și să îl arate atunci când se prezintă la un profesionist din domeniul sănătății. Pacientul sau îngrijitorul pacientului copil sau adolescent trebuie consiliat cu privire la necesitatea complianței, semnele de sângerare și când să solicite asistență medicală.

INDICAȚII

Tratamentul evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți de la naștere până la vârsta de mai puțin de 18 ani.

CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- RFG_e < 50 mL/min/1,73m²
- Sângerări active semnificative din punct de vedere clinic.
- Leziuni sau afecțiuni, dacă sunt considerate un factor de risc semnificativ pentru sângerări majore. Acestea pot include:
 - ulceratii gastrointestinale curente sau recente.
 - prezență a neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare.
 - leziuni recente la nivelul creierului sau a măduvei spinării.
 - intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente.
 - sângerări intracraniene recente.
 - varice esofagiene prezente sau suspectate.
 - malformații arteriovenoase.
 - anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale.
- Tratamentul concomitent cu oricare alt anticoagulant, de exemplu:
 - heparină nefracționată (HNF).
 - heparine cu masă moleculară mică (enoxaparină, dalteparină, etc).
 - derivați heparinici (fondaparină, etc).
 - anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, apixaban, etc), cu excepția unor situații specifice. Acestea sunt modificarea tratamentului anticoagulant, atunci când HNF sunt administrate în doze necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial.

- Insuficiență hepatică sau boală hepatică de la care este de așteptat să aibă un impact asupra supraviețuirii.
- Tratament concomitent cu următorii inhibitori puternici ai gp-P: ketoconazol cu administrare sistemică, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă și combinația în doze fixe glecaprevir/pibrentasvir.
- Proteză valvulară cardiacă care necesită tratament cu anticoagulante.

DOZE 75 mg, 110 mg, 150 mg capsule

Capsulele pot fi utilizate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani sau peste care sunt capabili să înghită capsulele întregi.

Doza recomandată de capsule de dabigatran etexilat se bazează pe greutatea și vârsta pacientului, așa cum se arată în Tabelul 1. Doza trebuie ajustată în funcție de greutate și vârstă pe măsură ce tratamentul continuă. Nu se pot face recomandări de doză pentru combinații de greutate și vârstă care nu sunt enumerate în tabelul de doze.

Tabelul 1: Dozele zilnice unice și totale zilnice de dabigatran etexilat în miligrame (mg), în funcție de greutatea în kilograme (kg) și vârsta în ani a pacientului

Combinații de greutate și vârstă		Doză unică în mg	Doza totală zilnică în mg
Greutatea în kg	Vârsta în ani		
între 11 și < 13	între 8 și < 9	75	150
între 13 și < 16	între 8 și < 11	110	220
între 16 și < 21	între 8 și < 14	110	220
între 21 și < 26	între 8 și < 16	150	300
între 26 și < 31	între 8 și < 18	150	300
între 31 și < 41	între 8 și < 18	185	370
între 41 și < 51	între 8 și < 18	220	440
între 51 și < 61	între 8 și < 18	260	520
între 61 și < 71	între 8 și < 18	300	600
între 71 și < 81	între 8 și < 18	300	600
> 81	între 10 și < 18	300	600

Doze unice care necesită combinații cu mai mult de o capsulă:

300 mg: două capsule de 150 mg sau patru capsule de 75 mg

260 mg: o capsulă de 110 mg plus o capsulă de 150 mg sau o capsulă de 110 mg plus două capsule de 75 mg

220 mg: sub forma a două capsule de 110 mg

185 mg: sub forma unei capsule de 75 mg plus o capsulă de 110 mg

150 mg: sub forma unei capsule de 150 mg sau a două capsule de 75 mg

Durata de utilizare

Durata tratamentului trebuie individualizată, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

RECOMANDARE PRIVIND EVALUAREA FUNCȚIEI RENALE

- Înainte de începerea tratamentului cu dabigatran etexilat, trebuie să se calculeze rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) folosind formula Schwartz (metoda folosită trebuie verificată împreună cu laboratorul local).
- Tratamentul cu dabigatran etexilat este contraindicat la pacienții copii și adolescenți cu o valoare a RFG_e < 50 ml/minut/1,73 m² (vezi secțiunea Contraindicații).
- Pacienții cu o valoare a RFG_e ≥ 50 ml/minut/1,73 m² trebuie tratați cu o doză corespunzătoare algoritmului relevant (vezi tabelul de doze).

SCHIMBAREA TRATAMENTULUI

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral

Se recomandă păstrarea unui interval de 12 ore între administrarea ultimei doze și schimbarea de la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral.

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat

Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie întrerupt și administrarea dabigatranului etexilat trebuie începută cu 0-2 ore anterior momentului administrării următoarei doze de tratament alternativ sau în momentul întreruperii acestuia în cazul tratamentelor continue (de exemplu heparină nefracționată (HNF) administrată intravenos).

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la antagoniști ai vitaminei K (AVK)

Pacienții trebuie să înceapă administrarea de AVK cu 3 zile înainte de a întrerupe administrarea dabigatranului etexilat.

Pacienții cu un RFG_e < 50 ml/minut/1,73m² nu au fost studiați.

Nu se poate oferi o recomandare pentru trecerea la AVK.

Deoarece dabigatranul etexilat poate afecta valoarea raportului internațional normalizat (INR), testele INR vor reflecta mai bine efectul AVK numai după oprirea timp de minimum 2 zile a administrării dabigatranului etexilat. În această perioadă de timp valorile INR trebuie interpretate cu prudență.

De la tratamentul cu AVK la dabigatran etexilat

Tratamentul cu AVK trebuie oprit. Dabigatranul etexilat poate fi administrat de îndată ce INR este < 2,0.

Mod de administrare

Dabigatran etexilat 75 mg, 110 mg, 150 mg capsule

Medicament destinat administrării orale.

- Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi cu un pahar cu apă, pentru a ușura transferul către stomac.
- Nu spargeți, mestecați sau goliți granulele din capsulă, deoarece acest lucru poate crește riscul de sângerare.

Dabigatran etexilat 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg granule acoperite

- Granule acoperite destinate administrării orale.
- Instrucțiunile de utilizare trebuie să fie respectate cu atenție

Dabigatran soluție orală

- Instrucțiunile de utilizare furnizate în prospect trebuie respectate cu atenție. Dabigatran soluție orală trebuie reconstituit de către un profesionist din domeniul sănătății. Îngrijitorii pot reconstitui soluția orală de dabigatran ei înșiși dacă medicul curant stabilește că acest lucru este adecvat.

GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI CU UN POSIBIL RISC DE SÂNGERARE CRESCUT

Pacienții cu risc crescut de sângerare (a se vedea Tabelul 5) trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome de sângerare sau anemie, mai ales dacă sunt prezenți mai mulți factori de risc. O scădere inexplicabilă a hemoglobinei și/sau a hematocritului sau a tensiunii arteriale pot constitui indicii care impun căutarea unei surse de sângerare. În momentul apariției unei sângeri relevante din punct de vedere

clinic tratamentul trebuie întrerupt. Pentru informații suplimentare, a se vedea secțiunea "Testele de coagulare și interpretarea acestora".

Eficacitatea și siguranța agentului specific de neutralizare (idarucizumab) a dabigatranului nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul. La pacienții adulți, alte opțiuni posibile sunt sângele integral proaspăt sau plasma congelată proaspătă, concentrat de factor de coagulare (activat sau neactivat), concentrat de factor VIIa recombinant sau concentrat trombocitar.

Tabelul 5: Factorii ce pot crește riscul de apariție a sângerărilor	
Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	• Inhibitori gp-P puternici (a se vedea secțiunea Contraindicații) • Administrare concomitentă de inhibitor gp-P slab până la moderat (de exemplu amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor) • Utilizarea concomitentă de dabigatran etexilat și inhibitori ai gp-P nu a fost studiată la pacienții copii și adolescenți, însă poate crește riscul de sângerare
Interacțiuni farmacodinamice	• Acid acetilsalicilic și alți inhibitori ai agregării plachetare, de exemplu clopidogrel • AINS • ISRS sau INRS • Alte medicamente care pot afecta hemostaza
Afecțiuni/proceduri care implică un risc de sângerare deosebit	• Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite • Trombocitopenie sau tulburări ale funcției plachetare • Esofagită, gastrită sau reflux gastro-esofagian • Biopsie recentă, traumatism major • Endocardită bacteriană

gp-P: glicoproteina-P; ISRS: Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei; INRS: inhibitori de recaptare a serotoninei și norepinefrinei.

GESTIONARE PERIOPERATORIE

Intervenții chirurgicale și proceduri

Pacienții tratați cu dabigatran etexilat supuși unor intervenții chirurgicale sau unor proceduri invazive prezintă un risc crescut de apariție a sângerărilor. De aceea, efectuarea intervențiilor chirurgicale poate necesita întreruperea temporară a tratamentului cu dabigatran etexilat.

La pacienți cu insuficiență renală, clearance-ul dabigatranului etexilat poate fi mai prelungit. Acest aspect trebuie luat în considerare înaintea oricărei proceduri.

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență

Administrarea de dabigatran etexilat trebuie întreruptă temporar.
Hemodializa poate îndepărta dabigatranul. Tratamentul de neutralizare a efectului indus de dabigatran etexilat expune pacienții la riscul trombotic al patologiei subiacente.

Intervenții chirurgicale/proceduri subacute

Administrarea de dabigatran etexilat trebuie întreruptă temporar. O operație/intervenție trebuie amânată, dacă este posibil, cu cel puțin 12 ore după administrarea ultimei doze. Dacă intervenția chirurgicală nu poate fi amânată, riscul de sângerare poate fi crescut. Riscul apariției sângerării trebuie evaluat în comparație cu caracterul urgent al intervenției.

Intervenții chirurgicale electiv

Dacă este posibil, administrarea de dabigatran etexilat trebuie întreruptă cu cel puțin 24 ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale. Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții copii și adolescenți:

Funcție renală (RFGe în ml/minut/1,73 m²)	Oprirea dabigatranului înainte de intervenția chirurgicală electivă
> 80	24 ore înainte
50 – 80	2 zile înainte
< 50	Acești pacienți nu au fost studiați (a se vedea secțiunea Contraindicații).

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

Riscul apariției hematoamelor spinale sau epidurale poate fi mai mare în cazul puncțiilor traumatiche sau repetate și prin utilizarea prelungită a cateterelor epidurale. După îndepărtarea unui cateter, trebuie să treacă un interval de cel puțin 2 ore înainte de administrarea primei doze de dabigatran etexilat. Acești pacienți necesită monitorizarea frecventă a semnelor neurologice și a simptomelor unui hematom spinal sau epidural.

TESTE DE COAGULARE ȘI INTERPRETAREA ACESTORA

Administrarea de dabigatran etexilat nu necesită monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant. În cazurile de supradozaj suspectat sau la pacienții tratați cu dabigatran

etexilat, care se prezintă în secțiile de urgență, poate fi indicat să se evalueze intensitatea efectului anticoagulant.

- Testul privind raportul internațional normalizat (INR) este neconcludent la pacienții cărora li se administrează dabigatran etexilat și au fost raportate creșteri fals pozitive ale INR-ului. Din această cauză, nu trebuie efectuate teste INR.
- Teste care măsoară activitatea anticoagulantă cum sunt timpul de trombină diluată (dTT), timpul de coagulare ecarin (ECT) și testul timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) sunt disponibile pentru a detecta activitatea excesivă a dabigatranului etexilat.
- Anticoagularea determinată de dabigatran etexilat poate fi evaluată prin ECT sau TT. Deoarece timpul de trombină (TT) este foarte sensibil la dabigatran etexilat, în studiile clinice cu pacienți copii și adolescenți, activitatea anticoagulantă a fost evaluată cu ajutorul timpului de trombină diluat (dTT). Aceasta este, de asemenea, metoda preferată.
- Nu se cunosc pragurile testelor de coagulare la nivelul minim pentru pacienții copii și adolescenți care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare.

Momentul determinării: Parametrii de coagulare depind de momentul în care a fost prelevată proba de sânge, precum și de momentul administrării ultimei doze. O probă de sânge prelevată la 2 ore după ingestia de dabigatran etexilat (concentrație maximă) va avea rezultate diferite (crescute) la toate testele de coagulare în comparație cu o probă de sânge prelevată la 10-16 de ore (concentrație minimă) după ingestia aceleiași doze.

SUPRADOZAJ

Anticoagularea excesivă poate necesita întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat. Deoarece dabigatran este excretat predominant pe cale renală, trebuie menținută o diureză adecvată. Deoarece legarea de proteine este scăzută, dabigatran poate fi dializat; există experiență clinică limitată din studiile clinice care să demonstreze utilitatea acestei proceduri. Supradozajul cu dabigatran poate conduce la sângerare. În cazul complicațiilor de sângerare, tratamentul cu dabigatran trebuie întrerupt și trebuie investigată sursa sângerării (a se vedea secțiunea Gestionarea complicațiilor de sângerare). Măsurile generale de sprijin, precum administrarea orală de cărbune activat, pot fi luate în considerare pentru a reduce absorbția de dabigatran.

GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR DE SÂNGERARE

Eficacitatea și siguranța agentului specific de neutralizare (idarucizumab) nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul. În funcție de situația clinică se va avea în vedere inițierea tratamentului corespunzător, respectiv hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului de sânge pierdut.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Daxanlo (dabigatran etexilate), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

KRKA Romania SRL, Splaiul Independentei 319, etaj 10, sector 6 București

Tel: 021 310 66 05

Fax: 031 1000 703

E-mail: pharmacovigilance.ro@krka.biz