

Daxanlo (dabigatran etexilate)

**GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR pentru • Prevenția
accidentului vascular cerebral (AVC) la pacienții cu fibrilație
atrială**

**• Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al
emboliei pulmonare (EP) și prevenția recurenței TVP și a EP la
pacienții adulți**

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

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

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

**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 trebuie să fie instruit să poarte asupra sa în permanență cardul de atenționare al pacientului și să îl arate atunci când se prezintă la un profesionist din domeniul sănătății. Pacientul trebuie consiliat cu privire la necesitatea complianței, semnele de sângerare și când să solicite asistență medicală.

INDICAȚII

- Prevenția accidentului vascular cerebral (AVC) și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV), care prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc cum sunt: antecedente de AVC sau atac ischemic tranzitor (AIT), vârsta ≥ 75 ani, insuficiență cardiacă (clasa NYHA $\geq$ II), diabetul zaharat, hipertensiune arterială.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienții adulți.

CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei [ClCr] < 30 ml/minut).
- 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:
 - ulcerații 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 sau atunci când HNF sunt administrate în doze necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial sau atunci când HNF sunt administrate în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială.

- 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

DOZA ZILNICĂ RECOMANDATĂ

150 mg de două ori pe zi

Tabelul 1	Recomandare privind dozele
Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc	300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al embolismului pulmonar (EP) și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienții adulți	300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi după tratamentul cu un anticoagulant administrat parenteral timp de cel puțin 5 zile

REDUCREA DOZEI

DOZA ZILNICĂ REDUSĂ PENTRU GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI*

110 mg de două ori pe zi

Tabelul 2	Recomandare privind dozele
Se recomandă reducerea dozei	
Pacienți cu vârsta ≥ 80 ani	Doza zilnică de 220 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi
Pacienți cărora li se administrează concomitent verapamil	

Se ia în considerare reducerea dozei	
Pacienți cu vârsta 75-80 ani	Doza zilnică de 300 mg sau 220 mg dabigatran etexilat trebuie aleasă pe baza evaluării individuale a riscului tromboembolic și a riscului de sângerare
Pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut)	
Pacienți cu gastrită, esofagită sau boală de reflux gastro-esofagian	
Alți pacienți cu risc crescut de sângerare	

*Prevenția accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială; tratamentul TVP și EP și prevenția TVP recurente și EP recurente.

Durata de utilizare

Tabelul 3	
Indicații	Durata de utilizare
Prevenția AVC în FA	Tratamentul trebuie continuat pe termen lung.
TVP/EP	Durata tratamentului trebuie individualizată, după evaluarea atentă a raportului dintre beneficiul terapeutic și riscul de sângerare. Tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie justificat de factori de risc tranzitorii (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare), iar tratamentul de lungă durată de factori de risc permanenți sau de TVP idiopatic sau EP idiopatic.

RECOMANDARE PENTRU EVALUAREA FUNCȚIEI RENALE LA TOȚI PACIENȚII

- Funcția renală trebuie evaluată prin calcularea clearance-ului creatininei (ClCr) prin metoda Cockcroft-Gault* înainte de inițierea tratamentului cu dabigatran etexilat pentru a exclude pacienții cu insuficiență renală severă (adică ClCr < 30 ml/minut).
- Funcția renală trebuie, de asemenea, evaluată atunci când se suspectează o deteriorare a funcției renale în timpul tratamentului (de exemplu, hipovolemie, deshidratare și în cazul utilizării concomitente a anumitor medicamente).
- La pacienții vârstnici (> 75 ani) sau la pacienții cu insuficiență renală, funcția renală trebuie evaluată cel puțin o dată pe an.

*Formula Cockcroft-Gault

Pentru creatinină în mg/dl

$$\frac{(140 - \text{vârstă [ani]}) \times \text{greutate [kg]} \times 0,85 \text{ în cazul sexului feminin}}{72} \times \text{creatinină serică [mg/dl]}$$

Pentru creatinină în µmol/l

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{vârstă [ani]}) \times \text{greutate [kg]} \times 0,85 \text{ în cazul sexului feminin}}{\text{creatinină serică [µmol/l]}}$$

SCHIMBAREA TRATAMENTULUI

De la tratamentul cu dabigatran la un anticoagulant parenteral

Se recomandă să așteptați 12 ore după ultima doză înainte de a trece de la dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral.

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat

Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie întrerupt și administrarea de dabigatran 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)

Momentul începerii tratamentului cu AVK trebuie ajustat pe baza valorilor ClCr, după cum urmează:

- CrCl ≥ 50 mL/min, administrarea AVK trebuie începută cu 3 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat.
- CrCl ≥ 30 – <50 mL/min, administrarea AVK trebuie începută cu 3 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat

Deoarece dabigatran 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 dabigatran 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.

Cardioversia

Pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, tratați pentru prevenția accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, pot fi menținuți pe tratamentul cu dabigatran etexilat pe parcursul efectuării procedurii de cardioversie.

Ablație prin cateter pentru fibrilație atrială

Ablația prin cateter poate fi efectuată la pacienții tratați cu dabigatran etexilat 150 mg de două ori pe zi pentru prevenția accidentului vascular cerebral în fibrilație atrială (prevenția AVC în FA). Tratamentul cu dabigatran etexilat nu trebuie întrerupt. Nu există date disponibile pentru tratamentul cu dabigatran etexilat 110 mg de două ori pe zi.

Intervenție coronariană percutanată (IPC) cu montare de stent

Pacienții (care beneficiază de prevenție AVC în FA) cu fibrilație atrială non-valvulară cărora li se efectuează IPC cu montare de stent pot fi tratați cu dabigatran etexilat în asocieră cu antiagregante plachetare după realizarea hemostazei.

Mod de administrare

Dabigatran etexilat este 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 trebuie păstrat în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI CU UN POSIBIL RISC DE SÂNGERARE CRESCUT

Pacienții cu risc crescut de sângerare (a se vedea Tabelul 4) 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. Ajustarea dozelor trebuie decisă de către medic, urmărindu-se evaluarea potențialului beneficiu sau risc individual, de la pacient la pacient (a se vedea mai sus). Un test de coagulare (a se vedea secțiunea Testele de coagulare și interpretarea acestora) poate ajuta la identificarea pacienților cu risc crescut de

Versiune aprobată de ANMMDMR în martie 2024

sângerare cauzat de expunerea excesivă la dabigatran. Atunci când această expunere este identificată la pacienți cu risc crescut de sângerare, se recomandă o doză de 220 mg prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi. În momentul apariției unei sângerări relevante din punct de vedere clinic, tratamentul trebuie întrerupt. Pentru situații în care viața pacientului este în pericol sau în cazul unor sângerări necontrolate, atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare (idarucizumab).

Tabelul 4: Factori care pot crește riscul de apariție a sângerărilor la pacienți*	
Factori farmacodinamici și farmacocinetici	Vârstă ≥ 75 ani
Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	Majori: • Insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut) • Administrare concomitentă de inhibitori gp-P puternici (a se vedea secțiunea Contraindicații) • Administrare concomitentă de inhibitori gp-P slabi până la moderați (de exemplu, amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor) Minori: • Greutate corporală mică (< 50 kg)
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 gastroesofagian • Biopsie recentă, traumatism major • Endocardită bacteriană

*Pentru grupe speciale de pacienți care necesită o doză redusă, a se vedea secțiunea Doze.

CrCl: clearance-ul creatininei; 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. Vă rugăm, citiți și secțiunea "GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI CU UN POSIBIL RISC DE SÂNGERARE CRESCUT".

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență

Administrarea de dabigatran etexilat trebuie întreruptă temporar. Atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului etexilat, este disponibil agentul specific de neutralizare (idarucizumab).

Tratamentul de neutralizare a efectului indus de dabigatran expune pacienții la riscul trombotic al patologiei subiacente. Tratamentul cu dabigatran etexilat poate fi reinițiat la 24 ore de la administrarea (idarucizumabului), dacă pacientul este stabil clinic și s-a realizat o hemostază adecvată.

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 (pentru Cardioversie, a se vedea mai sus).

Intervenții chirurgicale electivă

Dacă este posibil, administrarea de dabigatran etexilat trebuie întreruptă cu cel puțin 24 ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale. La pacienții cu risc crescut de sângerare sau în cazul intervențiilor chirurgicale majore, când poate fi necesară hemostaza completă, trebuie avută în vedere întreruperea administrării de dabigatran etexilat cu 2-4 zile înaintea intervenției.

Versiune aprobată de ANMDMR în martie 2024

Tabelul 5 prezintă regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului.

Tabelul 5: Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale			
Funcție renală (CICr în ml/minut)	Timp de înjumătățire estimativ (ore)	Administrarea de DABIGATRAN trebuie oprită înainte de intervenția chirurgicală electivă	
		Risc crescut de sângerare sau intervenție chirurgicală majoră	Risc normal
≥ 80	~ 13	2 zile înainte	24 ore înainte
≥ 50 – < 80	~ 15	2-3 zile înainte	1-2 zile înainte
≥ 30 – < 50	~ 18	4 zile înainte	2-3 zile înainte (> 48 de ore)

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

Proceduri precum anestezia rahidiană pot necesita funcție hemostatică completă. 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, care se prezintă în secțiile de urgență sau anterior unei intervenții chirurgicale, poate fi indicat să se evalueze intensitatea efectului anticoagulant. Metodele de testare disponibile sunt descrise după cum urmează. Pentru mai multe detalii, vă rugăm să citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

• **Raportului internațional normalizat (INR)**

Testul INR este neconcludent la pacienții cărora li se administrează dabigatran etexilat și nu trebuie efectuat.

• **Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT)**

Testul aPTT oferă o indicație aproximativă a intensității anticoagulării, dar nu este adecvat pentru o cuantificare precisă a efectului anticoagulant.

● **Timpul de trombină diluată (dTT), Timpul de trombină (TT), Timpul de coagulare ecarin (ECT)**

Există o corelație strânsă între concentrația plasmatică a dabigatranului și gradul efectului anticoagulant. Pentru determinarea cantitativă a concentrațiilor plasmatice de dabigatran, au fost dezvoltate mai multe teste calibrate pentru dabigatran, care se bazează pe dTT. O valoare a TT diluată (dTT) corespunzătoare concentrației plasmatice de dabigatran de > 200 ng/ml concentrație plasmatică , determinată înainte de administrarea următoarei doze medicament, poate fi asociată cu un risc de sângerare crescut. O valoare normală a dTT indică faptul că nu există niciun efect anticoagulant clinic relevant al dabigatranului. TT și ECT pot oferi informații utile, dar rezultatele trebuie interpretate cu prudență din cauza variabilității dintre teste.

Tabelul 6: Valorile de bază ale testelor de coagulare (adică înainte de următoarea administrare a medicamentului) care pot fi asociate cu un risc de sângerare crescut. Vă rugăm să rețineți: în primele 2-3 zile după intervenția chirurgicală poate exista o variabilitate mai mare a testelor, prin urmare rezultatele trebuie interpretate cu prudență.	
Test (valoare de bază)	
dTT (corespunzătoare concentrației plasmatice de dabigatran) [ng/ml]	> 200
ECT [de x ori limita superioară a valorii normale]	> 3
aPTT [de x ori limita superioară a valorii normale]	> 2
INR	Nu trebuie efectuat

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

În cazul unei suspiciuni de supradozaj, testele de coagulare pot ajuta la determinarea riscului de sângerare. 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

Pentru situațiile în care este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului etexilat (este pusă viața în pericol, există sângerări necontrolate sau este necesară o intervenție chirurgicală/procedură de urgență), este disponibil agentul specific de neutralizare (idarucizumab). În funcție de situația clinică se va avea în vedere inițierea tratamentului corespunzător, de exemplu, hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului de sânge pierdut. Se poate lua în considerare utilizarea de sânge integral proaspăt, plasmă congelată proaspătă și/sau concentrat trombocitar în cazurile în care este prezentă trombocitopenia ori s-au utilizat medicamente antiagregante plachetare cu acțiune prelungită. Pot fi luate în considerare concentrate de factor de coagulare (activat sau neactivat) sau Factor VIIa recombinant. Cu toate acestea, datele clinice sunt foarte limitate.

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

Versiune aprobată de ANMMDR în martie 2024

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 Bucuresti

Tel: 021 310 66 05

Fax: 031 1000 703

E-mail: pharmacovigilance.ro@krka.biz