

GRIBERO

75 mg, 110 mg și 150 mg

capsule

Ghidul medicului prescriptor de dabigatran etexilat la pacienții copii și adolescenți

Substanță(e) activă (DCI sau denumire comună): Dabigatran etexilat

Produs în cauză (nume de marcă): GRIBERO 75 mg, 110 mg și 150 mg capsule

Numărul de versiune RMP aplicabil: 2.0

Ghid pentru medicii prescriptori privind tratamentul evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți, începând din momentul în care copilul poate înghiți alimente moi și până la 18 ani.

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

Ghidul medicului prescriptor de dabigatran etexilat la pacienții copii și adolescenți

Acest ghid oferă recomandări pentru utilizarea dabigatran etexilat pentru a reduce la minimum riscul de sângerare, referitoare la:

- Indicații
- Contraindicații
- Management perioperator
- Doze
- Populații speciale de pacienți cu risc potențial de sângerare mai mare
- Testele de coagulare și interpretarea lor
- Supradozaj
- Managementul complicațiilor hemoragice
- Dabigatran etexilat - Card de atenționare pentru pacient

Acest ghid al medicului prescriptor nu înlocuiește Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) Gribero (dabigatran etexilat)^{1,2,3}

INDICAȚII

Tratamentul evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți, începând din momentul în care copilul poate înghiți alimente moi și până la 18 ani.

CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei [ClCr] <30 ml/min);
- Sângerare activă semnificativă clinic
- Existența unei leziuni sau altă afecțiune, dacă sunt considerate factori de risc semnificativ pentru sângerare majoră. Exemple:
 - Ulcerație gastrointestinală actuală sau recentă
 - Prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare
 - Leziuni recente ale creierului sau coloanei vertebrale
 - Intervenție chirurgicală pe creier, coloană vertebrală sau intervenție oftalmologică
 - Hemoragie intracraniană recentă
 - Varice esofagiene cunoscute sau suspiciunea de varice esofagiene
 - Malformații arteriovenoase
 - Aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale
- Tratament concomitent cu orice alt agent anticoagulant, de exemplu:
 - Heparină nefracționată (HNF)
 - Heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.)
 - Derivați de heparină (fondaparinux, etc.)
 - Anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, apixaban etc.)

cu excepția unor circumstanțe specifice. Acestea sunt schimbarea terapiei anticoagulante de, atunci când HNF este administrată în dozele necesare pentru a menține un cateter venos central sau arterial deschis, sau când HNF este administrată în timpul ablației cu cateter pentru fibrilația atrială.

- Insuficiența hepatică sau boala hepatică la care se așteaptă un impact asupra supraviețuirii
- Tratament concomitent cu inhibitori puternici de gp-P: ketoconazol sistemic, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă și combinația în doză fixă glecaprevir / pibrentasvir
- Proteză valvulară cardiacă mecanică care necesită tratament cu anticoagulante

DOZE¹⁻³

Atunci când treceți de la o formă de prezentare la alta poate fi necesară modificarea dozei prescrise. Trebuie prescrisă doza menționată în tabelul de doze corespunzător formei de prezentare, în funcție de greutatea și vârsta copilului.

Dabigatran etexilat capsule trebuie luat de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Intervalul dintre doze trebuie să fie, pe cât posibil, de 12 ore.

Dabigatran etexilat 75 mg, 110 mg, 150 mg capsule

Dabigatran etexilat capsule poate fi utilizat la adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste, care pot înghiți capsulele întregi. Doza recomandată de dabigatran etexilat capsule se bazează pe greutatea și vârsta pacientului, așa cum se arată în tabelul 1. Doza trebuie ajustată conform greutății și vârstei pe măsură ce tratamentul avansează. Pentru combinațiile de greutate și vârstă care nu sunt prezentate în tabelul de administrare nu pot fi furnizate recomandări de administrare a dozelor.

Tabel 1: Doze unice și totale zilnice de dabigatran etexilate, în miligrame (mg), în funcție de greutatea în kilograme (kg) și vârsta în ani a pacientului

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

Ghidul medicului prescriptor de dabigatran etexilat la pacienții copii și adolescenți

Doze unice care necesită combinații de 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

RECOMANDĂRI PENTRU EVALUAREA FUNCȚIEI RENALE

- Înainte de începerea tratamentului, trebuie să se calculeze rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) folosind formula Schwartz (metodă utilizată pentru evaluarea creatininei care trebuie verificată împreună cu laboratorul local).
- Tratamentul cu dabigatran etexilat este contraindicat la pacienți cu o valoare a RFGe <50 ml/min și 1,73 m² (a se vedea secțiunea Contraindicații).
- Pacienții cu o valoare a RFGe ≥50 ml/minut și 1,73 m² trebuie tratați cu o doză conformă tabelului 1 de mai sus.

SCHIMBAREA TRATAMENTULUI

De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral:

Se recomandă păstrarea unui interval de 12 ore între administrarea ultimei doze de dabigatran etexilat 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, cu 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. 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 <20.

MOD DE ADMINISTRARE

Dabigatran etexilat 75 mg, 110 mg, 150 mg capsule

Dabigatran etexilat capsule este pentru administrare orală.

- Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi cu un pahar cu apă, pentru a facilita eliberarea în stomac.
- Nu rupeți, mestecați sau scoateți peletele din capsulă, deoarece acest lucru poate crește riscul de sângerare.



POPULAȚII SPECIALE DE PACIENȚI CU RISC POTENȚIAL MAI MARE DE SÂNGERARE^{1,2}

Pacienții cu risc crescut de sângerare (consultați tabelul 2) trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome de sângerare sau anemie, mai ales dacă asociază și alți factori de risc. O scădere inexplicabilă a hemoglobinei și/sau a hematocritului sau a tensiunii arteriale ar trebui să conducă la căutarea unui loc de sângerare. Când apare o sângerare relevantă clinic, tratamentul trebuie întrerupt. Pentru mai multe informații consultați “Testele de coagulare și interpretarea lor”. Eficacitatea și siguranța idarucizumab nu au fost stabilite la copii și adolescenți. Hemodializa poate elimina dabigatran din sânge.

Tabel 2: Factorii ce pot crește riscul de apariție a sângerărilor

<ul style="list-style-type: none">• Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	<ul style="list-style-type: none">• Inhibitori gp-P† puternici (consultați secțiunea Contraindicații)• Administrare concomitentă de inhibitor gp-P slab până la moderat (de exemplu amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor)
<ul style="list-style-type: none">• Interacțiuni farmacodinamice	<ul style="list-style-type: none">• AAS și alți inhibitori ai agregării plachetare, de exemplu clopidogrel• AINS• ISRS sau INRS*• Alte medicamente care pot afecta hemostaza
<ul style="list-style-type: none">• Afecțiuni/proceduri care implică un risc de sângerare deosebit	<ul style="list-style-type: none">• Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite• Trombocitopenie sau tulburări ale funcției plachetare• Biopsie recentă, traumatism major• Endocardită bacteriană• Esofagită, gastrită sau reflux gastro-esofagian

† gp-P: glicoproteină P; AINS: medicamente anti-inflamatorii non-steroidiene;

*ISRS: inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei; INRS: inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei.



MANAGEMENT PERIOPERATOR

Intervenții chirurgicale

Pacienții tratați cu dabigatran etexilat care suferă intervenții chirurgicale sau proceduri invazive prezintă un risc crescut de sângerare. Prin urmare, intervențiile chirurgicale pot necesita întreruperea temporară a tratamentului cu dabigatran etexilat.

Eliminarea dabigatran etexilat la pacienții cu insuficiență renală poate dura mai mult. Acest lucru ar trebui luat în considerare înainte de orice procedură.

Ghidul medicului prescriptor de dabigatran etexilat la pacienții copii și adolescenți

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență	Administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă temporar. Hemodializa poate îndepărta dabigatranul. Întreruperea dabigatranului expune pacienții la riscul trombotic al patologiei subiacente.								
Intervenții chirurgicale/proceduri subacute	Administrarea dabigatranului 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	<p>Dacă este posibil, administrarea dabigatranului etexilat trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale. La pacienți cu risc crescut de sângerare sau în cazul intervențiilor chirurgicale majore, când poate fi necesară hemostaza completă, trebuie avută în vedere întreruperea administrării dabigatranului etexilat cu cel puțin 2-4 zile înaintea intervenției.</p> <p>Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții copii și adolescenți:</p> <table border="1" data-bbox="555 936 1345 1211"> <thead> <tr> <th data-bbox="555 936 954 1003">Funcție renală (RFGe în ml/minut și 1,73 m²)</th> <th data-bbox="954 936 1345 1003">Oprirea dabigatranului înainte de intervenția chirurgicală electivă</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="555 1003 954 1059">>80</td> <td data-bbox="954 1003 1345 1059">24 ore înainte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1059 954 1115">50-80</td> <td data-bbox="954 1059 1345 1115">2 zile înainte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1115 954 1211"><50</td> <td data-bbox="954 1115 1345 1211">Acești pacienți nu au fost studiați (consultați secțiunea Contraindicații)</td> </tr> </tbody> </table>	Funcție renală (RFGe în ml/minut și 1,73 m ²)	Oprirea dabigatranului înainte de intervenția chirurgicală electivă	>80	24 ore înainte	50-80	2 zile înainte	<50	Acești pacienți nu au fost studiați (consultați secțiunea Contraindicații)
Funcție renală (RFGe în ml/minut și 1,73 m ²)	Oprirea dabigatranului înainte de intervenția chirurgicală electivă								
>80	24 ore înainte								
50-80	2 zile înainte								
<50	Acești pacienți nu au fost studiați (consultați secțiunea Contraindicații)								
Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară	Riscul apariției hematoamelor spinale sau epidurale poate fi mai mare în cazul puncțiilor traumatice 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 și simptomelor neurologice și a simptomelor unui posibil hematom spinal sau epidural.								

TESTE DE COAGULARE SI INTERPRETAREA LOR

Tratamentul cu dabigatran etexilat nu necesită monitorizare clinică de rutină.^{5,6}

Măsurarea anticoagulării asociate cu dabigatran poate fi utilă pentru detectarea expunerii excesive la dabigatran în prezența unor factori de risc suplimentari.

- **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 ca **timpul de trombină diluată (dTT), timpul de coagulare ecarin (ECT) și testul timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT)** pot furniza informații utile, dar rezultatele lor trebuie interpretate cu precauție din cauza variabilității între teste.

Momentul măsurării: Parametrii măsurătorilor depind de momentul în care a fost prelevată proba de sânge față de momentul în care a fost administrată doza anterioară. O probă de sânge prelevată la 2 ore după dabigatran etexilat (nivel de vârf) va avea rezultate diferite (mai mari) la toate testele de coagulare în comparație cu o probă de sânge prelevată la 10 - 16 ore (nivel minim) după administrarea aceleiași doze.

SUPRADOZAJ^{4,5}

Anticoagularea excesivă poate necesita întreruperea administrării de 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 o experiență clinică limitată pentru a demonstra utilitatea acestei abordări în studiile clinice. Supradozajul cu dabigatran poate duce la hemoragie. În cazul unor complicații hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și sursa sângerării trebuie investigată (consultați secțiunea Gestionarea complicațiilor hemoragice).

MANAGEMENTUL COMPLICAȚILOR HEMORAGICE^{1-3, 4, 7}

Eficacitatea și siguranța agentului specific de neutralizare (idarucizumab) nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate elimina dabigatran etexilat din sânge.

În funcție de situația clinică, poate fi efectuat un tratament standard adecvat, de exemplu hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului sanguin.

DABIGATRAN ETEXILAT - CARDUL DE ATENȚIONARE PENTRU PACIENT

Cardul de atenționare pentru pacient îi este furnizat acestuia în interiorul cutiei de dabigatran. Pacientul sau persoana care îngrijește un pacient pediatric trebuie să fie instruiți să poarte în permanență cardul de atenționare asupra lor și să îl prezinte atunci când vizitează un furnizor de asistență medicală. Pacientul sau persoana care îngrijește un pacient pediatric trebuie consiliați cu privire la conținutul Cardului de atenționare pentru pacient, prin consultarea periodică a acestuia.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Gribero (dabigatran etexilat), 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 din România (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

Tel: +4031 423 2419

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

Raportare online: <https://adr.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:

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.

Calea Floreasca nr. 169A, clădirea A, et. 1, sect. 1, București, România

Tel.: +40 21 407 51 60

Fax: +40 21 407 51 61

mi.romania@sandoz.com, www.sandoz.com

Farmacovigilență: adverse.event.romania@sandoz.com

Atunci când raportați, vă rugăm să furnizați cât mai multe informații posibil. Prin raportare puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

REFERINȚE

1. Gribero 150 mg capsule Rezumatul Caracteristicilor Produsului Septembrie 2025
2. Gribero 110 mg capsule Rezumatul Caracteristicilor Produsului Septembrie 2025
3. Gribero 75 mg capsule Rezumatul Caracteristicilor Produsului Septembrie 2025
4. Van Ryn J et al. *Thromb Hemost* 2010; 103:1116–1127.
5. Liesenfeld K-H et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527–537.
6. Stangier J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303.
7. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373:511–20.