

## **WASEDOC (dabigatran etexilat)**

### **GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR**

**Pentru utilizarea WASEDOC la pacienții copii și adolescenți**

**Acest ghid oferă recomandări pentru utilizarea WASEDOC la la pacienții copii și adolescenți și în scopul reducerii la minimum a riscului de sângerare.**

- **Indicații**
- **Contraindicații**
- **Doze**
- **Grupe speciale de pacienți cu un posibil risc mai mare de sângerare**
- **Gestionare perioperatorie**
- **Teste de coagulare și interpretarea acestora**
- **Supradozaj**
- **Gestionarea complicațiilor hemoragice**
- **Cardul de atenționare al pacientului tratat cu WASEDOC și consilierea pacientului**
- **Apel la raportarea de reacții adverse**
- **Referințe**

Acest ghid al prescriptorului nu înlocuiește rezumatul caracteristicilor produsului WASEDOC (RCP)



## INDICAȚII

Tratamentul evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) și profilaxia TEV recurente la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 8 ani și sub 18 ani.



## CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- O valoare a ratei de filtrare glomerulară estimată (RFG<sub>e</sub>) < 50 ml/minut și 1.73 m<sup>2</sup>
- Sângerare activă semnificativă din punct de vedere clinic
- Leziune sau afecțiune, dacă este considerată un factor de risc semnificativ pentru sângerare majoră. Aceasta poate include:
  - ulceratie gastro-intestinală actuală sau recentă
  - prezența unor neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare
  - leziuni recente ale creierului sau măduvei spinării
  - intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente
  - hemoragie intracraniană recentă
  - varice esofagiene cunoscute sau suspectate
  - malformații arteriovenoase
  - anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale

- Tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, precum:
  - 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 terapii anticoagulante de schimbare, atunci când HNF este administrată la dozele necesare pentru a menține un cateter venos central sau arterial deschis.
- Insuficiența hepatică sau afecțiune hepatică care se așteaptă a avea un impact asupra supraviețuirii
- Tratament concomitent cu următorii inhibitori puternici ai gp-P: ketoconazol cu administrare sistemică, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă și combinația cu doză fixă glecaprevir/pibrentasvir
- Proteză valvulară cardiacă care necesită tratament anticoagulant.

DOZE<sup>1</sup>

### WASEDOC 75 mg, 110 mg, 150 mg capsule

Capsulele WASEDOC pot fi utilizate la copiii cu vârsta de 8 ani sau peste care sunt capabili să înghită capsulele întregi, conform următorului algoritm de dozare. Algoritmul de dozare oferă dozele unice care urmează să fie administrate de două ori pe zi.

		Vârsta în ani										
		8 to <9	9 to <10	10 to <11	11 to <12	12 to <13	13 to <14	14 to <15	15 to <16	16 to <17	17 to <18	
Greutatea (kg)	>81	<b>300 mg</b> Sub formă de două capsule de 150 mg <i>sau</i> patru capsule de 75 mg										
	71 to <81											
	61 to <71											
	51 to <61	<b>260 mg</b> Sub formă de o capsulă de 110 mg plus o capsulă de 150 mg <i>sau</i> o capsulă de 110 mg plus două capsule de 75 mg										
	41 to <51											
	31 to <41	<b>220 mg</b> Sub formă de două capsule de 110 mg										
	26 to <31											
	21 to <26	<b>185 mg</b> Sub formă de o capsulă de 75 mg plus o capsulă de 110 mg										
	16 to <21											
	13 to <16	O capsulă de 110 mg		<b>150 mg</b> Sub formă de o capsulă de 150 mg <i>sau</i> două capsule de 75 mg								
	11 to <13	O capsulă de 75 mg										

Înseamnă că nu poate fi oferită nicio recomandare privind dozele.



### RECOMANDARE PENTRU EVALUAREA FUNCȚIEI RENALE

- Înainte de inițierea tratamentului cu WASEDOC, rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) trebuie evaluată utilizând formula Schwartz (metoda utilizată pentru evaluarea creatininei care trebuie verificată împreună cu laboratorul local).
- Tratamentul cu WASEDOC la pacienții copii și adolescenți cu RFGe < 50 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup> este contraindicat (a se vedea secțiunea Contraindicații).
- Pacienții cu RFGe ≥ 50 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup> trebuie tratați cu doza corespunzătoare algoritmului relevant (a se vedea algoritmi de dozare prezentați mai sus).



## TRECEREA

### De la tratamentul cu Wasedoc la un anticoagulant parenteral

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



Ultima doză de  
**Wasedoc**



Așteptați 12 ore



Începeți  
administrarea  
anticoagulantului  
injectabil și  
întrerupeți  
administrarea de  
Wasedoc

### De la tratamentul cu anticoagulante parenterale la tratamentul cu Wasedoc

Anticoagulantul parenteral trebuie să fie întrerupt și Wasedoc trebuie să fie început cu 0-2 ore înaintea momentului administrării următoarei doze de terapie alternativă sau la momentul întreruperii în cazul tratamentului continuu [de exemplu, heparină nefracționată (HNF) intravenoasă].



Anticoagulantul  
injectabil anterior



Începeți  
administrarea  
Wasedoc cu 0-2  
ore înainte de ora  
la care trebuie  
administrată  
următoarea doză  
de anticoagulant  
injectabil

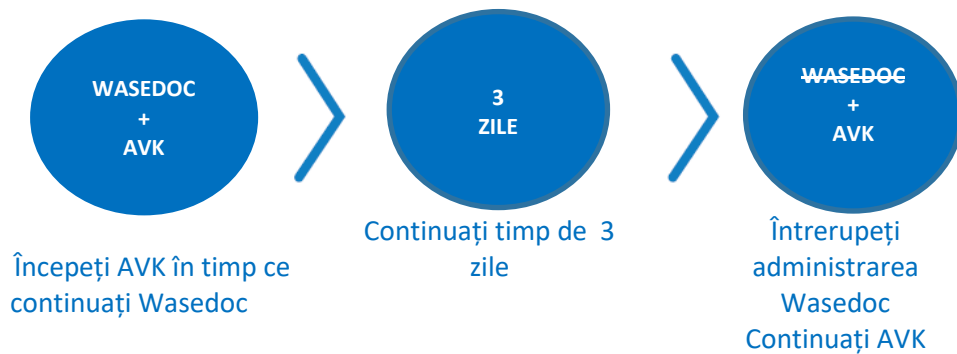


Nu administrați  
doza de  
anticoagulant  
injectabil care  
trebuie  
administrată

### De la tratamentul cu Wasedoc la tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K (AVK)

Pacienții cu RFGe  $\geq 50$  ml/ minut și  $1,73\text{m}^2$  trebuie să înceapă administrarea AVK cu 3 zile înainte de întreruperea administrării Wasedoc.

Pacienții cu RFGe  $< 50$  ml/ minut și  $1,73\text{m}^2$  nu au fost studiați. Nu poate fi oferită o recomandare privind trecerea la AVK.



Deoarece Wasedoc poate avea un impact asupra raportului internațional normalizat (INR), INR-ul va reflecta mai bine efectul AVK numai după ce Wasedoc a fost oprit timp de cel puțin 2 zile. Până atunci, valorile INR trebuie interpretate cu prudență.

### De la AVK la Wasedoc

AVK trebuie întrerupt. Wasedoc poate fi administrat imediat ce INR este  $< 2,0$





### MODUL DE ADMINISTRARE

#### WASEDOC 75 mg, 110 mg, 150 mg capsule

Capsulele WASEDOC se administrează pe cale orală.

- Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente. WASEDOC trebuie înghițit întreg cu un pahar cu apă, pentru a facilita ajungerea în stomac.
- Capsulele nu trebuie sparte, mestecate sau golite de granule, deoarece acest lucru poate crește riscul de sângerare.



## GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI CU UN POSIBIL RISC MAI MARE DE SÂNGERARE

Pacienții cu risc crescut de sângerare (a se vedea tabelul 1) trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome de sângerare sau anemie, mai ales dacă factorii de risc sunt combinați. O scădere inexplicabilă a hemoglobinei și/sau a hematocritului sau a tensiunii arteriale trebuie să conducă la căutarea unui loc de sângerare. Când apare o sângerare relevantă clinic, tratamentul trebuie întrerupt. Pentru mai multe informații a se vedea secțiunea „Teste de coagulare și interpretarea acestora”.

Eficacitatea și siguranța agentului de inversare specific (idarucizumab) nu au fost stabilite la copii și adolescenți. Hemodializa poate elimina dabigatranul. Pentru pacienții adulți, sângele integral proaspăt sau plasma proaspătă congelată, concentratul factorului de coagulare (activat sau neactivat), factorul VIIa recombinant sau concentratul trombocitar sunt alte opțiuni posibile.

**Tabelul 1: Factorii de risc care pot crește riscul hemoragic**

Factori care cresc concentrațiile plasmatiche de dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibitori puternici ai gp-P<sup>+</sup> (a se vedea secțiunea „Contraindicații”)</li> <li>▪ Medicație concomitentă cu inhibitori slabi până la moderați ai gp-P<sup>+</sup> (de exemplu, amidaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor)</li> <li>▪ Utilizarea concomitentă cu inhibitori ai gp-P<sup>+</sup> nu a fost studiată în pacienții copii și adolescenți, dar poate crește riscul de sângerare</li> </ul>
Interacțiuni farmacodinamice	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acid acetilsalicilic și alți inhibitori ai agregării plachetare, precum clopidogrelul</li> <li>▪ AINS (antiinflamatoare nesteroidiene)</li> <li>▪ ISRS sau ISRN<sup>+</sup></li> </ul>
Afecțiuni/proceduri cu riscuri hemoragice speciale	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alte medicamente care pot afecta hemostaza</li> <li>▪ Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite</li> <li>▪ Trombocitopenie sau tulburări ale funcției plachetare</li> <li>▪ Esofagită, gastrită, reflux gastroesofagian</li> <li>▪ Biopsie recentă, traumatism major</li> <li>▪ Endocardită bacteriană</li> </ul>

<sup>+</sup> gp-P: glicoproteina P; ISRS: inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei, ISRN: inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei și norepinefrinei





## GESTIONARE PERIOPERATORIE

### Chirurgie și intervenții

Pacienții tratați cu WASEDOC care sunt supuși unei intervenții chirurgicale sau proceduri invazive prezintă un risc crescut de sângerare. Prin urmare, intervențiile chirurgicale pot necesita întreruperea temporară a tratamentului cu WASEDOC.

Clearance-ul dabigatranului la pacienții cu insuficiență renală poate dura mai mult. Acest lucru trebuie luat în considerare înaintea oricărei proceduri.

Operații în regim de urgență sau proceduri urgente

Chirurgie/intervenții subacute

Chirurgia electivă

Rahianestezie/anestezie epidurală/puncție lombară

WASEDOC trebuie întrerupt temporar. Hemodializa poate elimina dabigatranul. Inversarea terapiei cu dabigatran expune pacienții la riscul trombotic al bolii lor de bază.

WASEDOC trebuie întrerupt temporar. O procedură chirurgicală/intervenție chirurgicală trebuie amânată, dacă este posibil, până la cel puțin 12 ore după ultima doză. Dacă intervenția chirurgicală nu poate fi amânată, riscul de sângerare poate fi crescut. Acest risc de sângerare trebuie să fie evaluat în raport cu urgența intervenției.

Dacă este posibil, administrarea WASEDOC trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale.

Reguli privind întreruperea administrării înaintea unor proceduri invazive sau chirurgicale pentru pacienții copii și adolescenți:

Funcția renală (RFG <sub>e</sub> în ml/minut și 1,73m <sup>2</sup> )	A se întrerupe administrarea dabigatranului înainte de chirurgia electivă
>80	Cu 24 de ore înainte
50 - 80	Cu 2 zile înainte
<50	Acești pacienți nu au fost studiați (a se vedea secțiunea Contraindicații)

Riscul de hematom spinal sau epidural poate fi crescut în cazurile de puncție traumatică sau repetată 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 WASEDOC. Acești pacienți necesită monitorizarea frecventă pentru semne și simptome neurologice ale hematomului spinal sau epidural.



## TESTELE DE COAGULARE ȘI INTERPRETAREA ACESTORA

Tratamentul cu WASEDOC nu necesită monitorizare clinică de rutină.(3, 4)

În cazurile de supradozaj suspectat sau la pacienții tratați cu WASEDOC care se prezintă în secțiile de urgență sau înainte de o intervenție chirurgicală, poate fi indicat să se evalueze starea anticoagulării.

- Testul INR nu este de încredere la pacienții tratați cu WASEDOC și au fost raportate creșteri fals pozitive ale INR. Prin urmare, testele INR nu trebuie să fie efectuate.
- Sunt disponibile teste de activitate anticoagulantă, precum timpul de trombină (TT), timpul de coagulare ecarin (ECT) și timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT) pentru a detecta activitatea excesivă a dabigatranului.
- Anticoagularea aferentă dabigatranului poate fi evaluată prin ECT sau TT. Deoarece timpul de trombină (TT) este foarte sensibil la dabigatran, în studiile clinice cu pacienți copii și adolescenți, activitatea anticoagulantă a fost evaluată cu timpul de trombină diluată (dTT). Aceasta este și metoda preferată.
- Nu sunt cunoscute pragurile testului de coagulare la nivelul minim pentru pacienții copii și adolescenți care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare.

**Momentul măsurării:** Parametrii anticoagulantului 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 ingestia WASEDOC (~concentrație plasmatică maximă) va avea rezultate diferite (mai mari) la toate testele de coagulare în comparație cu o probă de sânge prelevată la 10-16 ore (concentrație plasmatică minimă) după ingestia aceleiași doze.



### **SUPRADOZAJUL<sup>2,3</sup>**

Anticoagularea excesivă poate necesita întreruperea administrării WASEDOC. Deoarece dabigatranul este excretat predominant pe cale renală, trebuie menținută o diureză adecvată. Deoarece legarea de proteine este scăzută, dabigatranul poate fi dializat; există o experiență clinică limitată pentru a demonstra utilitatea acestei abordări în studiile clinice. Supradozajul cu WASEDOC poate duce la hemoragie. În cazul complicațiilor hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și sursa sângerării trebuie investigată (a se vedea secțiunea “Gestionarea complicațiilor hemoragice”). Măsurile generale de sprijin, precum administrarea orală de cărbune activat, pot fi luate în considerare pentru a reduce absorbția dabigatranului.



### **GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE<sup>1,2,5</sup>**

Eficacitatea și siguranța agentului de inversare specific (idarucizumab) nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenții. Hemodializa poate elimina dabigatranul.

În funcție de situația clinică, trebuie administrat un tratament standard adecvat, de exemplu hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului sanguin.

### **CARDUL DE ATENȚIONARE AL PACIENTULUI TRATAT CU WASEDOC ȘI CONSILIEREA PACIENTULUI**

Un card de atenționare al pacientului este furnizat pacientului dumneavoastră în ambalajul medicamentului WASEDOC. Pacientul sau persoana care se ocupă de îngrijirea unui pacient copil sau adolescent trebuie să fie instruit(ă) să poarte mereu la el/ea cardul de atenționare al pacientului și să îl prezinte atunci când se adresează unui profesionist din domeniul sănătății. Pacientul sau persoana care se ocupă de îngrijirea unui pacient copil sau adolescent trebuie consiliat(ă) cu privire la necesitatea complianței și semnele de sângerare și când să solicite asistență medicală.

**APEL LA RAPORTAREA DE REACȚII ADVERSE**

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului WASEDOC, 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](http://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](mailto:adr@anm.ro)  
Raportare online: <https://adr.anm.ro/>  
Website: [www.anm.ro](http://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:

Terapia SA  
a SUN PHARMA company  
Str Fabricii nr 124  
Cluj-Napoca, 400632  
România  
Telefon: +40-264-501.502  
Fax: +40-264-415.097  
E-mail: [romania.office@sunpharma.com](mailto:romania.office@sunpharma.com)

**Referințe**

1. Wasedoc capsule Rezumatul Caracteristicilor Produsului.
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. Pollack C *et al.* *NEJM* 2015; 373: 511–20