

**WASEDOC** (dabigatran etexilat)

## **GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR**

### **Recomandările se referă doar la indicațiile:**

Profilaxia accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV), cu unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT); vârsta  $\geq 75$  de ani; insuficiență cardiacă (Clasa NYHA  $\geq$ II); diabet zaharat; hipertensiune arterială.

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP) și profilaxia TVP și EP la adulți.

Acest ghid oferă recomandări privind utilizarea dabigatranului în vederea reducerii la minimum a riscului de sângerare

- Cardul de atenționare al pacientului tratat cu WASEDOC și consilierea pacientului
- Indicații
- Contraindicații
- Management perioperator
- 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
- Apel la raportarea de reacții adverse
- Referințe

Acest ghid al prescriptorului nu înlocuiește rezumatul caracteristicilor produsului WASEDOC

## **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 trebuie să fie instruit să poarte mereu la el cardul de atenționare al pacientului și să îl prezinte atunci când se adresează unui profesionist din domeniul sănătății. Pacientul trebuie consiliat cu privire la necesitatea complianței și semnele de sângerare și când să solicite asistență medicală.

### **INDICAȚII<sup>1,2</sup>**

- Profilaxia accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV), cu unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT); vârsta  $\geq 75$  de ani; insuficiență cardiacă (Clasa NYHA  $\geq$  II); diabet zaharat; hipertensiune arterială.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP) și prevenirea TVP și EP recurente la adulți (TVP/EP)



### **CONTRAINDICAȚII<sup>1,2</sup>**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $< 30$  ml/minut)
- 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:
  - ulcerație 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 sau când HNF este administrată în timpul ablației prin cateter pentru fibrilația atrială.

- 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.

DOZA ZILNICĂ RECOMANDATĂ<sup>1</sup>

## Recomandare privind doza

Profilaxia accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienții adulți cu FANV (fibrilație atrială non-valvulară) cu unul sau mai mulți factori de risc

300 mg de dabigatran, prin administrarea unei capsule a 150 mg de două ori pe zi

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și emboliei pulmonare (EP) și profilaxia TVP și EP recurente la adulți (TVP/EP)

300 mg de dabigatran, prin administrarea unei capsule a 150 mg de două ori pe zi, după tratamentul cu un anticoagulant parenteral timp de cel puțin 5 zile



Tratament cu  
anticoagulant  
parenteral

Încetarea  
administrării  
după ≥5 zile

Începerea  
administrării  
dabigatranului

## REDUCEREA DOZEI

### DOZĂ MAI MICĂ PENTRU GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI\*<sup>2</sup>



#### Recomandare privind doza

##### Este recomandată reducerea dozei

Pacienții cu vârsta  $\geq 80$  de ani  
Pacienții care primesc concomitent verapamil

Doză zilnică de 220 mg de dabigatran, prin administrarea unei capsule a 110 mg de două ori pe zi

##### De luat în considerare reducerea dozei

Pacienți cu vârsta între 75 – 80 de ani  
Pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30 – 50 ml/minut)  
Pacienți cu gastrită, esofagită sau reflux gastroesofagian  
Alți pacienți cu risc crescut de sângerare

Doza zilnică de dabigatran de 300 mg sau 220 mg trebuie selectată pe baza unei evaluări individuale a riscului tromboembolic și a riscului de sângerare.

\*Profilaxia accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială; tratamentul TVP și EP și profilaxia TVP și EP recurente.

## Durata de utilizare

### Indicație

Prevenirea accidentului cerebral vascular în fibrilația atrială

TVP/EP

### Durata de utilizare

Terapia trebuie continuată pe termen lung.

Durata terapiei trebuie să fie individualizată după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului față de riscul de sângerare. Durata scurtă a terapiei (cel puțin 3 luni) trebuie să se bazeze pe factori de risc tranzitorii (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare), iar duratele mai lungi trebuie să se bazeze pe factorii de risc permanenți sau de TVP/EP idiopatic.



### RECOMANDARE PENTRU EVALUAREA FUNCȚIEI RENALE LA TOȚI PACIENȚII

- Funcția renală trebuie să fie evaluată prin calcularea ClCr prin metoda Cockcroft-Gault\* **înainte de inițierea tratamentului cu dabigatran** pentru a exclude pacienții cu insuficiență renală severă (adică ClCr < 30 ml/minut).
- Funcția renală trebuie, de asemenea, să fie evaluată atunci când apare suspiciunea de degradare 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 să fie evaluată cel puțin o dată pe an.

#### \*Formula Cockcroft-Gault

##### Pentru creatinină în mg/dl.

$$(140 - \text{vârsta}[\text{ani}] \times \text{greutatea} [\text{kg}] \times 0,85 \text{ pentru femei})$$


---

72 x creatinina serică [mg/dl]

##### Pentru creatinină în μmol/l.

$$1,23 \times (140 - \text{vârsta}[\text{ani}] \times \text{greutatea} [\text{kg}] \times 0,85 \text{ pentru femei})$$


---

creatinina serică [μmol/l]

**TRECEREA****De la tratamentul cu dabigatran la un anticoagulant parenteral**

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



Ultima doză de dabigatran



Așteptați 12 ore



Începeți administrarea anticoagulantului injectabil și întrerupeți administrarea dabigatranului

**De la tratamentul cu anticoagulante parenterale la tratamentul cu dabigatran**

Anticoagulantul parenteral trebuie să fie întrerupt și dabigatranul 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) administrată intravenos].



Anticoagulantul injectabil anterior



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

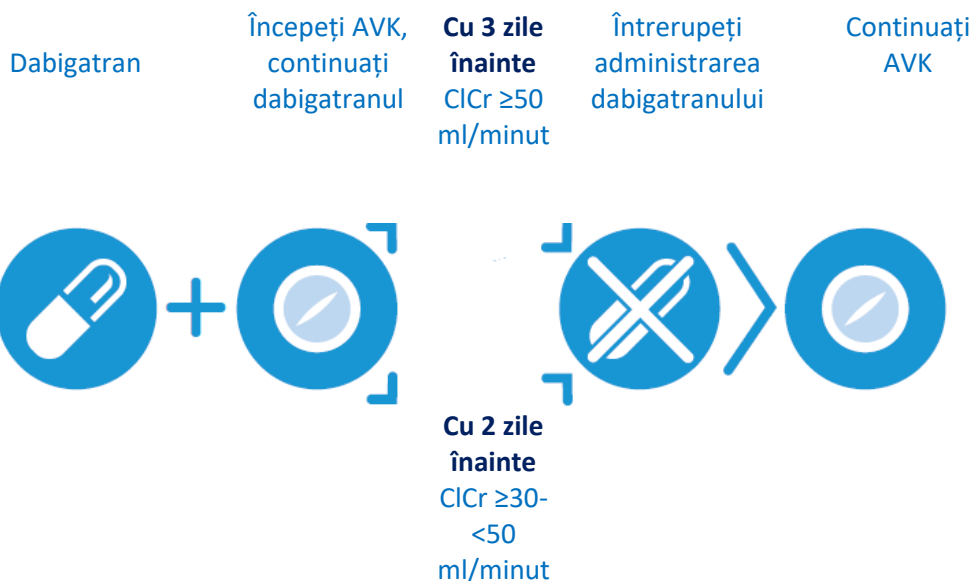


Nu administrați doza de anticoagulant injectabil care trebuie administrată

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

Momentul începerii administrării AVK trebuie ajustat în funcție de valorile ClCr după cum urmează:

- ClCr  $\geq$  50 ml/minut, începeți AVK cu 3 zile înainte de a întrerupe dabigatranului
- ClCr  $\geq$  30- < 50 ml/minut, începeți AVK cu 2 zile înainte de întreruperea dabigatranului



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

### De la AVK la dabigatran

AVK trebuie să fie întrerupt. Dabigatran poate fi administrat imediat ce INR este < 2,0



## Cardioversie

Pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară tratați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice pot continua administrarea de dabigatran în timp ce sunt supuși cardioversiei.

## Ablația prin cateter pentru fibrilația atrială

Ablația prin cateter poate fi efectuată la pacienții tratați cu 150 mg de dabigatran de două ori pe zi pentru prevenția atacului cerebral vascular în fibrilația atrială. Tratamentul cu dabigatran nu trebuie întrerupt.

Nu există date disponibile pentru tratamentul cu dabigatran 110 mg de două ori pe zi.

## Intervenție coronariană percutanată (ICP) cu stentare

Pacienții cu SPAF cu fibrilație atrială non-valvulară cărora li se efectuează o ICP cu stentare pot fi tratați cu Wasedoc în combinație cu antiagregante plachetare după realizarea hemostazei.

## Mod de administrare

Dabigatran se administrează pe cale orală.

- Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente. Dabigatran 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.

- Dabigatran trebuie păstrat în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.



**GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI CU UN POSIBIL RISC MAI MARE DE SÂNGERARE<sup>1,2</sup>**

Pacienții cu risc crescut de sângerare (a se vedea tabelul 1 de la pagina următoare) 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. Ajustarea dozei trebuie decisă de către medic, după evaluarea beneficiului și riscului potențial pentru fiecare pacient în parte (a se vedea mai sus). Efectuarea unui test de coagulare (a se vedea secțiunea „Teste de coagulare și interpretarea acestora”) poate ajuta la identificarea pacienților cu risc crescut de sângerare cauzat de expunerea excesivă la dabigatran. Când se identifică expunerea excesivă la dabigatran la pacienții cu risc crescut de sângerare, se recomandă o doză de 220 mg administrată sub forma unei capsule de 110 mg de două ori pe zi. Când apare o sângerare relevantă clinic, tratamentul trebuie întrerupt. Pentru situațiile de sângerare care pun viața în pericol sau necontrolate, când este necesară inversarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare idarucizumab.<sup>(10)</sup>



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

|   |  |
|---|--|
| <p>Factori farmacodinamici și cinetici<br/>Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran</p> | <p>Vârsta ≥ 75 de ani<br/>Majori:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insuficiență renală moderată (30-50 ml/minut ClCr)<sup>+</sup></li> <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 (de exemplu, amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor)</li> </ul>  |
| <p>Interacțiuni farmacodinamice</p>   | <p>Minori:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Greutate corporală mică (&lt;50 kg)</li> <li>▪ Acid acetilsalicilic și alți inhibitori ai agregării plachetare, precum clopidogrelul</li> <li>▪ AINS (antiinflamatoare nesteroidiene)</li> <li>▪ ISRS sau ISRN</li> <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> |
| <p>Afecțiuni/proceduri cu riscuri hemoragice speciale</p>   |  |

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

<sup>+</sup> ClCr: clearance-ul creatininei; gp-P: glicoproteina P.

<sup>#</sup> ISRS: inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei; ISRN: inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei și norepinefrinei



## GESTIONARE PERIOPERATORIE

### Chirurgie și intervenții

Pacienții tratați cu dabigatran 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 dabigatran.

Clearance-ul dabigatranului la pacienții cu insuficiență renală poate dura mai mult. Acest lucru trebuie luat în considerare înaintea oricărei proceduri. Vă rugăm să citiți, de asemenea, secțiunea «GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI CU UN POSIBIL RISC MAI MARE DE SÂNGERARE».

### Operații în regim de urgență sau proceduri urgente

Dabigatranul trebuie întrerupt temporar. Atunci când este necesară inversarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare numit idarucizumab.<sup>(10)</sup> Tratamentul de neutralizare a efectului dabigatranului expune pacienții la riscul trombotic al bolii lor de bază. Tratamentul cu dabigatran poate fi reluat la 24 de ore după administrarea de idarucizumab, dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic și s-a atins o hemostază adecvată.

### Chirurgie/intervenții subacute

Dabigatranul trebuie întrerupt temporar. O procedură/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 (pentru informații despre cardioversie, a se vedea mai sus).

### Chirurgia electivă

Dacă este posibil, administrarea dabigatranului trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale. La pacienții cu risc mai mare de sângerare sau în cazul unor intervenții chirurgicale majore în care poate fi necesară hemostaza completă, luați în considerare întreruperea dabigatranului cu 2-4 zile înainte de intervenția chirurgicală. Pentru regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului a se vedea tabelul 2.

**Tabelul 2: Reguli privind întreruperea administrării înainte a unor proceduri invazive sau chirurgicale**

| Funcția renală<br>(ClCr ml/minut) | Timp de<br>înjumătățire<br>estimat (ore) | Întrerupeți administrarea dabigatranului înainte<br>de chirurgia electivă |                                     |
|-----------------------------------|--|---|-------------------------------------|
|                                   |  | Risc crescut de<br>sângerare sau<br>intervenție<br>chirurgicală majoră    | Risc standard                       |
| ≥80                               | ~13                                      | Cu 2 zile înainte   | Cu 24 de ore înainte                |
| ≥50 - <80                         | ~15                                      | Cu 2-3 zile înainte   | Cu 1-2 zile înainte                 |
| ≥30 - <50                         | ~18                                      | Cu 4 zile înainte   | Cu 2-3 zile înainte<br>(>48 de ore) |

### Rahianestezie/anestezie epidurală/puncție lombară

Procedurile, precum anestezia rahidiană pot necesita o funcție hemostatică completă. Riscul de apariție a hematomului spinal sau epidural poate fi mai mare 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 dabigatran. Acești pacienți necesită monitorizare frecventă pentru semne și simptome neurologice ale hematomului spinal sau epidural.



### TESTELE DE COAGULARE ȘI INTERPRETAREA ACESTORA<sup>3</sup>

Tratamentul cu dabigatran nu necesită monitorizare anticoagulantă de rutină.<sup>(4, 5)</sup> În cazurile de supradozaj suspectat sau la pacienții tratați cu dabigatran care se prezintă în secțiile de urgență sau înainte de intervenția chirurgicală, poate fi recomandat să se evalueze starea anticoagulării. Metodele de testare disponibile sunt descrise după cum urmează. Pentru mai multe detalii, vă rugăm să citiți rezumatul caracteristicilor produsului.

**Raportul internațional normalizat (INR)**

Testul INR este neconcludent la pacienții tratați cu dabigatran și nu trebuie efectuat.

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

Testul aPTT oferă o indicație aproximativă a stării anticoagulante, dar nu este potrivit pentru cuantificarea precisă a efectului anticoagulant.

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

Există o strânsă corelație între concentrația plasmatică a dabigatranului și intensitatea efectului anticoagulant.<sup>(1-3)</sup>

Pentru o măsurare cantitativă a concentrațiilor plasmatice de dabigatran, au fost dezvoltate mai multe teste calibrate de evaluare a dabigatranului bazate pe dTT.<sup>(6-9)</sup> O valoare măsurată a dTT<sup>(1,2)</sup> de **>200 ng/ml a concentrației plasmatice a dabigatranului înainte de următoarea administrare a medicamentului** poate fi asociată cu un risc mai mare de sângerare.<sup>(1,2)</sup> O valoare măsurată normală a dTT nu indică niciun efect anticoagulant relevant din punct de vedere clinic al dabigatranului. TT și ECT pot oferi informații utile, dar rezultatele trebuie interpretate cu prudență din cauza variabilității între teste.

**Tabelul 3: Valori limită ale rezultatelor testelor de coagulare la concentrația plasmatică minimă (adică înainte de următoarea administrare a medicamentului) care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare. 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.<sup>(3, 4)</sup>**

**Test (la concentrația minimă)**

dTT [ng/ml]

ECT [de x ori limita superioară a valorilor normale]

aPTT [de x ori limita superioară a valorilor normale]

INR

&gt;200

&gt;3

&gt;2

Nu trebuie efectuat

**Momentul de referință:** Parametrii testelor de coagulare 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 de dabigatran (~concentrație plasmatică maximă) va avea rezultate diferite (valori 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>1-3</sup>

În cazurile în care se suspectează un supradozaj, testele de coagulare pot ajuta la evaluarea riscului de sângerare. Anticoagularea excesivă poate necesita întreruperea administrării dabigatranului. 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 dabigatran 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>1-3, 10</sup>

Pentru situațiile în care este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului (sângerare care pune viața în pericol sau necontrolată sau în caz de intervenții chirurgicale de urgență/proceduri urgente), este disponibil agentul specific de neutralizare idarucizumab.

În funcție de situația clinică, trebuie administrat un tratament standard adecvat, de exemplu hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului sanguin pierdut. Se poate lua în considerare utilizarea de sânge integral proaspăt, plasmă proaspătă congelată și/sau concentrate plachetare în cazurile în care este prezentă trombocitopenie ori s-au utilizat medicamente antiagregante plachetare cu durată lungă de acțiune. Pot fi luate în considerare și concentratele de factor de coagulare (activat sau neactivat) sau factorul VIIa recombinant. Cu toate acestea, datele clinice sunt foarte limitate.

### 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 150 mg capsule Rezumatul Caracteristicilor Produsului.
2. Wasedoc 110 mg capsule Rezumatul Caracteristicilor Produsului.
3. van Ryn J *et al. Thromb Haemost* 2010; 103:1116–1127.
4. Liesenfeld K-H *et al. Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527–537.
5. Stangier J *et al. Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303.
6. Hemoclot thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). [www.clottingtesting.com](http://www.clottingtesting.com)
7. HemosIL assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). [www.instrumentationlaboratory.com](http://www.instrumentationlaboratory.com)
8. Technoclot DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). [www.technoclone.com](http://www.technoclone.com)
9. INNOVANCE DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany). <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
10. Pollack C *et al. NEJM* 2015; 373:511–20.