

WASEDOC (dabigatran etexilat)

GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR

pentru profilaxia primară a evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire completă a articulației șoldului sau genunchiului

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

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

Acest ghid de prescriere 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 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 compliancei, semnele de sângerare și când să solicite asistență medicală.



INDICAȚII^{1,2}

Profilaxia primară a evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire completă a articulației șoldului sau genunchiului.



CONTRAINDICAȚII^{1,2}

- 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 recente cerebrale, spinale sau oftalmologice recente
 - hemoragie intracraniană recentă

- varice esofagiene cunoscute sau suspectate
- malformații arteriovenoase
- aneurisme 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


DOZE^{1, 2}
**DOZA ZILNICĂ RECOMANDATĂ ADMINISTRATĂ
SUB FORMA A 2 CAPSULE DE 110 MG O DATĂ PE ZI^{1, 2}**


	Inițierea tratamentului în ziua intervenției chirurgicale la 1-4 ore după terminarea intervenției chirurgicale	Doza de întreținere începând din prima zi după intervenția chirurgicală	Durata administrării dozei de întreținere
Pacienți după o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire a articulației genunchiului Pacienți după o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire a articulației șoldului	O singură capsulă de 110 mg de dabigatran	220 mg de dabigatran o dată pe zi administrat sub forma a 2 capsule de 110 mg	10 zile 28-35 de zile

Vă rugăm să rețineți: dacă hemostaza în faza postoperatorie nu este asigurată, inițierea tratamentului trebuie amânată. Dacă tratamentul nu este început în ziua intervenției chirurgicale, atunci tratamentul trebuie inițiat cu 2 capsule o dată pe zi.

REDUCEREA DOZEI

**DOZĂ MAI MICĂ PENTRU GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI
ADMINISTRATĂ SUB FORMA A 2 CAPSULE DE 75 MG O DATĂ PE ZI^{1, 2}**



	Inițierea tratamentului în ziua intervenției chirurgicale la 1-4 ore după terminarea intervenției chirurgicale	Doza de întreținere începând din prima zi după intervenția chirurgicală	Durata administrării dozei de întreținere
Pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 – 50 ml/minut) Pacienți care primesc concomitent verapamil, amiodaronă, chinidină Pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste	O singură capsulă de 75 mg de dabigatran	150 mg de dabigatran o dată pe zi administrată sub formă de 2 capsule de 75 mg	10 zile (intervenție chirurgicală pentru înlocuirea articulației genunchiului) sau 28 – 35 de zile (intervenție chirurgicală pentru înlocuirea articulației șoldului)

La pacienții cu insuficiență renală moderată și tratați concomitent cu verapamil, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de dabigatran la 75 mg o dată pe zi.



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).

*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^{1,2}

De la tratamentul cu dabigatran la un anticoagulant parenteral

Se recomandă să așteptați 24 de ore după ultima doză înainte de a trece de la dabigatran la un anticoagulant parenteral.



Ultima doză de dabigatran



Așteptați 24 de ore



Începeți administrarea anticoagulantului injectabil și întrerupeți administrarea dabigatranului

De la tratamentul cu anticoagulate 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

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^{1, 2}

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. Efectuarea unui test de coagulare (a se vedea secțiunea “Testele de coagulare și interpretarea acestora”) poate ajuta la identificarea pacienților cu risc crescut de sângerare cauzat de expunerea excesivă la dabigatran. 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⁽¹⁰⁾

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

<p>Factori farmacodinamici și cinetici Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran</p>	<p>Vârsta ≥ 75 de ani Majori:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuficiență renală moderată (30-50 m/minut ClCr)⁺ ▪ Inhibitori puternici ai <i>gp-P</i>⁺ (a se vedea secțiunea „Contraindicații”) ▪ Medicație concomitentă cu inhibitori slabi până la moderați ai <i>gp-P</i> (de exemplu, amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor)
<p>Interacțiuni farmacodinamice</p>	<p>Minori:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Greutate corporală mică (<50 kg) ▪ Acid acetilsalicilic și alți inhibitori ai agregării plachetare, precum clopidogrelul ▪ AINS (antiinflamatoare nesteroidiene) ▪ ISRS sau ISRN ▪ Alte medicamente care pot afecta hemostaza ▪ Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite ▪ Trombocitopenie sau tulburări ale funcției plachetare ▪ Esofagită, gastrită, reflux gastroesofagian ▪ Biopsie recentă, traumatism major ▪ Endocardită bacteriană
<p>Boli/proceduri cu riscuri hemoragice speciale</p>	

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

⁺ ClCr: clearance-ul creatininei; 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 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 consultați, de asemenea, secțiunea «GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI CU UN POSIBIL RISC MAI MARE DE SÂNGERARE» de la pagina 6.

Operații în regim de urgență sau proceduri chirurgice/intervenții subacute urgente

Dabigatranul trebuie întrerupt temporar. Atunci când este necesară inversarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare numit idarucizumab.⁽¹⁰⁾

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.

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.

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 se vede tabelul 2.

Tabelul 2: Reguli privind întreruperea administrării înaintea unor proceduri invazive sau chirurgicale

Funcția renală (ClCr ml/minut)	Timp de înjumătățire estimat (ore)	Întrerupeți administrarea dabigatranului înainte de intervenția de chirurgie electivă	
		Risc crescut de sângerare sau operație 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 (>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 ACESTORA³

Tratamentul cu dabigatran nu necesită monitorizare anticoagulantă de rutină.^(4, 5) 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.⁽¹⁻³⁾

Pentru o măsurare cantitativă a concentrațiilor plasmatice a dabigatranului, au fost dezvoltate mai multe teste calibrate de evaluare a dabigatranului bazate pe dTT.⁽⁶⁻⁹⁾ O valoare măsurată a dTT^(1, 2) de **>67 ng/ml concentrație plasmatică a dabigatranului înainte de următoarea administrare a medicamentului** poate fi asociată cu un risc mai mare de sângerare.^(1, 2) 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 testele nu sunt standardizate.

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.^(3, 4)

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

>67

Nu există date*

>1,3

Nu trebuie efectuat

* ECT nu a fost măsurat la pacienții tratați pentru profilaxia TEV după o intervenție chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului cu 220 mg dabigatran o dată pe zi.

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 20-28 de ore (concentrație plasmatică minimă) după ingestia aceleiași doze.



SUPRADOZAJUL¹⁻³

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^{1-3, 10}

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 concentratele de factor de coagulare (activat sau neactivat) sau factorul VIIa recombinant. Cu toate acestea, datele clinice sunt foarte limitate.

Recomandările date prescriptorului în acest ghid se referă numai la utilizarea dabigatranului în profilaxia primară a TEV după o intervenția chirurgicală de înlocuire completă a articulației șoldului sau genunchiului, prin administrarea unei doze pe zi.

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), 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:

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

Referințe

1. Wasedoc 110 mg capsule Rezumatul Caracteristicilor Produsului.
2. Wasedoc 75 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 Jet al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303.
6. Hemoclot thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France). www.clottingtesting.com
7. HemosLassay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com
8. Technoclot DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). 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.