

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

GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR pentru utilizarea la pacienții copii și adolescenți

Daroxomb (dabigatran etexilat)

Ghidul oferă recomandări privind utilizarea dabigatranului la pacienții copii și adolescenți pentru a reduce la minimum riscul de sângerare

- Indicații
- Contraindicații
- Doze
- Grupe speciale de pacienți cu posibil risc de sângerare crescut
- Gestionarea perioperatorie
- Teste de coagulare și interpretarea acestora
- Supradozaj
- Gestionarea complicațiilor hemoragice
- Cardul de atenționare și consiliere a pacientului tratat cu Daroxomb (dabigatran etexilat)

Acest ghid al medicului prescriptor nu înlocuiește rezumatul caracteristicilor produsului pentru Daroxomb, care poate fi accesat la următoarea pagină web: <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>.

INDICAȚII

Tratamentul evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) și prevenția TEV recurente la pacienții copii și adolescenți, de la naștere și până la vârsta de 18 ani (TEV la copii și adolescenți).

CONTRAINDICAȚII

- × Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- × O valoare RFG_e (rata de filtrare glomerulară estimată) <50 ml/minut și 1,73 m²
- × Sângerări active semnificative din punct de vedere clinic
- × Leziuni sau afecțiuni, dacă sunt considerate un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include:
 - ulcerații gastro-intestinale curențe sau recente
 - prezență a neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare
 - leziuni recente la nivelul creierului sau măduvei spinării
 - intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente
 - hemoragie intracraniană recentă
 - varice esofagiene prezente sau suspectate
 - malformații arteriovenoase
 - anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale
- × Tratamentul concomitent cu orice alte anticoagulante, de exemplu,
 - heparine nefracționate (HNF)
 - heparine cu masă moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.)
 - derivați heparinici (fondaparinux etc.)
 - anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, apixaban etc.)cu excepția unor situații specifice. Acestea sunt modificarea tratamentului anticoagulant, atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional un cateter venos central sau un cateter arterial.
- × Insuficiență hepatică sau boală hepatică la care se așteaptă 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 de glecaprevir/pibrentasvir
- × Proteză valvulară cardiacă mecanică care necesită tratament cu anticoagulante

DOZE

Daroxomb capsule de 75 mg, 110 mg, 150 mg

Daroxomb capsule poate fi utilizat la copii cu vârsta \geq 8 ani, care pot înghiți capsulele. Pentru tratamentul copiilor cu vârsta sub 8 ani există alte forme farmaceutice adecvate vârstei.

La schimbarea formei farmaceutice, este posibil să fie necesară modificarea dozei prescrise. Trebuie prescrisă doza menționată în tabelul referitor la doze relevante al unei formulări farmaceutice pentru vârsta și greutatea copilului.

Daroxomb 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.

Doza recomandată de Daroxomb capsule se bazează pe greutatea și vârsta pacientului, așa cum se arată în Tabelul 1. Doza trebuie ajustată conform greutateii și vârstei pe măsură ce tratamentul avansează. Pentru combinații de greutate și vârstă care nu se regăsesc în tabel nu pot fi furnizate recomandări de administrare a dozelor.

Tabelul 1: Doze individuale și doze totale zilnice de Daroxomb, în miligrame (mg), în funcție de greutatea în kilograme (kg) și vârsta în ani a pacientului

Combi-nații de greutate/vârsta		Doză unică în mg	Doză zilnică totală în mg
Greutate în kg	Vârsta în ani		
Între 11 și <13	între 8 și <9	75	150
Între 13 și <16	Între 8 și <11	110	220
între 16 și <21	între 8 și <14	110	220
între 21 și <26	între 8 și <16	150	300
între 26 și <31	între 8 și <18	150	300
între 31 și <41	între 8 și <18	185	370
între 41 și <51	între 8 și <18	220	440
între 51 și <61	între 8 și <18	260	520
între 61 și <71	între 8 și <18	300	600
între 71 și <81	între 8 și <18	300	600
>81	între 10 și <18	300	600

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 formă de două capsule de 110 mg

185 mg: o capsulă de 75 mg plus o capsulă de 110 mg

150 mg: o capsulă de 150 mg sau două capsule de 75 mg

Durata utilizării

Durata tratamentului trebuie individualizată pe baza evaluării raportului beneficiu/risc.

RECOMANDARE PENTRU EVALUAREA FUNCȚIEI RENALE

- Înainte de inițierea tratamentului cu Daroxomb, trebuie să se calculeze rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) folosind formula Schwartz (metoda utilizată trebuie verificată împreună cu laboratorul local).
- Tratamentul cu Daroxomb la pacienții copii și adolescenți cu o valoare a RFG_e < 50 ml/minut și 1,73 m² este contraindicat (a se vedea secțiunea „Contraindicații”).
- Pacienții cu o valoare a RFG_e ≥ 50 ml/minut și 1,73 m² trebuie să fie tratați cu o doză conform algoritmului relevant (a se vedea tabelul referitor la doze de mai sus).

MODIFICAREA TRATAMENTULUI

De la tratamentul cu Daroxomb la un anticoagulant parenteral:

Se recomandă păstrarea unui interval de 12 ore între administrarea ultimei doze și schimbarea de la Daroxomb la un anticoagulant parenteral.

De la tratamentul cu anticoagulante parenterale la Daroxomb:

Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie întrerupt și administrarea de Daroxomb 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 Daroxomb la antagoniști ai vitaminei K (AVK):

Pacienții trebuie să înceapă administrarea AVK cu 3 zile înainte de a întrerupe administrarea Daroxomb. Deoarece Daroxomb 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 Daroxomb. În această perioadă, valorile INR trebuie interpretate cu prudență.

De la tratamentul cu AVK la Daroxomb:

Tratamentul cu AVK trebuie oprit. Daroxomb poate fi administrat de îndată ce INR este <2,0.

Mod de administrare

Daroxomb capsule de 75 mg, 110 mg, 150 mg

Capsulele de Daroxomb sunt destinate administrării orale.

- Capsulele se pot administra cu sau fără alimente. Capsulele **trebuie înghițite întregi**, cu un pahar cu apă, pentru a facilita transferul către stomac.
- Capsulele nu trebuie sparte sau mestecate, iar peletele nu trebuie golite din capsulă, deoarece acest lucru poate crește riscul de sângerare.

Grupe speciale de pacienți cu posibil risc de sângerare crescut

Pacienții cu un risc de sângerare crescut (a se vedea Tabelul 2) trebuie atent monitorizați clinic, urmărindu-se semnele sau simptomele de sângerare sau anemie, în special dacă sunt prezenți mai mulți factori de risc. Scăderea inexplicabilă a valorilor hemoglobinei și/sau hematocritului sau a tensiunii arteriale impun căutarea unei surse de sângerare. În momentul apariției unei sângerări relevante din punct de vedere clinic, tratamentul trebuie întrerupt. Pentru informații suplimentare, citiți „Teste de coagulare și interpretarea acestora”.

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

Tabelul 2: Factori de risc care pot crește riscul de hemoragie

Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	<ul style="list-style-type: none">• Inhibitori puternici ai gp-P¹ (a se vedea secțiunea „Contraindicații”)• Administrarea concomitentă a unui inhibitor gp-P slab până la moderat (de exemplu, amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor)• Utilizarea concomitentă cu inhibitori ai gp-P nu a fost studiată la copii și adolescenți, însă poate crește riscul de sângerare
Interacțiuni farmacodinamice	<ul style="list-style-type: none">• Acid acetilsalicilic și alți inhibitori ai agregării plachetare, de exemplu, clopidogrel• AINS²• ISRS³ sau IRSN⁴• Alte medicamente care pot afecta hemostaza
Afecțiuni/proceduri care implică un risc hemoragic deosebit	<ul style="list-style-type: none">• Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite• Trombocitopenie sau tulburări ale funcției plachetare• Esofagită, gastrită sau reflux gastroesofagian• Biopsie recentă, traumatism major• Endocardită bacteriană

¹ gp-P: glicoproteina P;

² AINS: medicament antiinflamator nesteroidian;

³ ISRS: inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei;

⁴ IRSN: inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei și norepinefrinei

GESTIONAREA PERIOPERATORIE

Intervenții chirurgicale și proceduri

Pacienții tratați cu Daroxomb supuși unor intervenții chirurgicale sau unor proceduri invazive prezintă un risc de apariție a sângerărilor crescut. De aceea, efectuarea intervențiilor chirurgicale poate necesita oprirea temporară a tratamentului cu Daroxomb.

La pacienți cu insuficiență renală, clearance-ul dabigatranului poate fi prelungit. Acest aspect trebuie luat în considerare înaintea oricărei proceduri.

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență

Administrarea Daroxomb trebuie oprită temporar. Hemodializa poate elimina dabigatranul. Tratamentul de neutralizare a efectului dabigatranului expune pacienții la riscul trombotic al patologiei subiacente.

Intervenții chirurgicale/proceduri subacute

Administrarea Daroxomb trebuie oprită 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 urgența intervenției.

Intervenții chirurgicale electiv

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

La pacienți cu risc de sângerare crescut sau în cazul intervențiilor chirurgicale majore, când poate fi necesară hemostaza completă, trebuie avută în vedere încetarea administrării de dabigatran etexilat cu 2-4 zile înaintea intervenției chirurgicale.

Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții pediatrici sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Regulile pentru întreruperea tratamentului care trebuie aplicate la oprirea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale la pacienții copii și adolescenți

Funcția renală (RFGe în ml/minut și 1,73 m ²)	Administrarea de dabigatran trebuie întreruptă înainte de intervenția chirurgicală electivă
≥ 80	24 de ore înainte
50 - 80	2 zile înainte
< 50	Acești pacienți nu au fost studiați (vezi secțiunea „Contraindicații”).

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

Riscul apariției hematoamelor spinale sau epidurale poate fi mai mare în cazul puncțiilor traumatiche sau repetate și al utilizării prelungite 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 depistarea semnelor neurologice și simptomelor unui hematoma spinal sau epidural.

TESTE DE COAGULARE ȘI INTERPRETAREA ACESTORA

Tratamentul cu Daroxomb nu necesită monitorizare de rutină a efectului anticoagulant.

Măsurarea efectului anticoagulant legat de administrarea de dabigatran poate fi utilă pentru detectarea expunerii excesive la dabigatran în prezența factorilor de risc adiționali.

- Testul privind raportul internațional normalizat (INR) este **neconcludent** la pacienții cărora li se administrează **dabigatran** și au fost raportate creșteri **fals pozitive ale INR**. 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 trebuie interpretate cu precauție din cauza variabilității între teste.
- Nu se cunosc pragurile minime ale rezultatelor testelor de coagulare care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare, pentru pacienții pediatrici.

Momentul măsurării: Parametrii testelor de coagulare depind de momentul în care a fost recoltată proba de sânge în raport cu momentul în care a fost administrată doza anterioară (ultima doză). O probă de sânge recoltată la 2 ore după administrarea Daroxomb (~concentrație plasmatică maximă) va avea rezultate diferite (valori mai mari) la toate testele de coagulare, comparativ cu o probă de sânge recoltată la 10-16 ore (concentrație plasmatică minimă) după administrarea aceleiași doze.

SUPRADOZAJ

Anticoagularea excesivă poate necesita întreruperea tratamentului cu Daroxomb. Deoarece dabigatran este excretat predominant pe cale renală, trebuie menținută o diureză adecvată. Deoarece legarea de proteine este scăzută, dabigatranul poate fi dializat; există experiență clinică limitată din studiile clinice la adulți care să demonstreze utilitatea acestei proceduri. Supradozajul cu dabigatran poate duce la hemoragie. În cazul complicațiilor hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie investigată sursa sângerării (a se vedea secțiunea „Gestionarea complicațiilor hemoragice”).

GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE

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

În funcție de situația clinică se va avea în vedere inițierea tratamentului standard corespunzător, de exemplu, hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului de sânge pierdut.

CARDUL DE ATENȚIONARE ȘI CONSILIERE A PACIENTULUI

Ambalajul medicamentului Daroxomb include și un card de atenționare pentru pacient. Pacientul sau persoana care îngrijește pacientul copil sau adolescent trebuie să fie instruit să poarte asupra sa în permanență cardul de atenționare și să îl prezinte atunci când este consultat de către un medic. Pacientul sau persoana care îngrijește pacientul copil sau adolescent trebuie consiliat cu privire la

necesitatea respectării indicațiilor, a observării semnelor de sângerare și când trebuie să solicite asistență medicală.

APEL LA RAPORTAREA REACȚIILOR ADVERSE

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Daroxomb (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 (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: + 4 0757 117 259

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:

S.C. Zentiva S.A.

Bly. Theodor Pallady nr. 50, sector 3, București, cod 032266

Tel.: + 40 21 304 75 97

E-mail: PV-Romania@zentiva.com