

TELEXER (dabigatran etexilat)

GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR

Recomandările se referă doar la indicațiile:

- **Prevenția accidentului vascular cerebral (AVC) și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) care prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc cum sunt: antecedente de AVC sau atac ischemic tranzitor (AIT), vârsta ≥ 75 ani, insuficiență cardiacă (clasa NYHA \geq II), diabet zaharat, hipertensiune arterială.**
- **Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienții adulți**

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

- Cardul de atenționare al pacientului și consiliere
- 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

**Acest ghid de prescriere nu înlocuiește rezumatul caracteristicilor produsului
TELEXER**

CARDUL DE ATENȚIONARE AL PACIENTULUI ȘI CONSILIERE

Un card de atenționare al pacientului este furnizat pacientului dumneavoastră în ambalajul cu dabigatran. 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 complianței, semnele de sângerare și când să solicite asistență medicală.

INDICAȚII

- Prevenția accidentului vascular cerebral (AVC) și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV), care prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc cum sunt: antecedente de AVC sau atac ischemic tranzitor (AIT), vârsta ≥ 75 ani, insuficiență cardiacă (clasa NYHA \geq II), diabetul zaharat, hipertensiune arterială
- Tratatamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienții adulți

CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/minut)
- Sângerări active semnificative din punct de vedere clinic.
- Leziuni sau afecțiuni, dacă sunt considerate un factor de risc semnificativ pentru sângerări majore. Acestea pot include:
 - ulcerații gastro-intestinale curente sau recente

- prezență a neoplasmului malign cu risc crescut de sângerare
- leziuni recente la nivelul creierului sau a măduvei spinării
- intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente
- sângerări intracraniene recente
- varice esofagiene prezente sau suspectate
- malformații arteriovenoase
- aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale.

- Tratatamentul concomitent cu oricare alt anticoagulant, de exemplu:
 - heparină nefracționată (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 tratamentul anticoagulant sau atunci când HNF sunt administrate în doze necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial sau atunci când HNF sunt administrate în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială.
- Insuficiență hepatică sau boală hepatică de la care este de așteptat să aibă un impact asupra supraviețuirii.
- Tratatament concomitent cu următorii inhibitori puternici ai gp-P: ketoconazol cu administrare sistemică, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă și combinația în doze fixe glecaprevir/pibrentasvir.

- Proteză valvulară cardiacă care necesită tratament cu anticoagulante.

DOZE

DOZA ZILNICĂ RECOMANDATĂ DE DABIGATRAN ETEXILAT 150 MG DE DOUĂ ORI PE ZI

	Recomandare privind dozele
Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc	300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al embolismului pulmonar (EP) și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienții adulți	300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi după tratamentul cu un anticoagulant administrat parenteral timp de cel puțin 5 zile



Tratament cu
anticoagulant parenteral



Oprirea după ≥ 5
zile



Inițiere tratament cu
dabigatran

REDUCREA DOZEI

DOZA ZILNICĂ REDUSĂ PENTRU GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI* DABIGATRAN ETEXILAT 110 MG DE DOUĂ PE ZI

	Recomandare privind dozele
Se recomandă reducerea dozei	
Pacienți cu vârsta ≥ 80 ani	Doza zilnică de 220 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi
Pacienți cărora li se administrează concomitent verapamil	
Se ia în considerare reducerea dozei	
Pacienți cu vârsta 75-80 ani	Doza zilnică de 300 mg sau 220 mg dabigatran etexilat trebuie aleasă pe baza evaluării individuale a riscului tromboembolic și a riscului de sângerare
Pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut)	
Pacienți cu gastrită, esofagită sau boală de reflux gastro-esofagian	
Alți pacienți cu risc crescut de sângerare	

*Prevenția accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială; tratamentul TVP și EP și prevenția TVP recurente și EP recurente.

Durata de utilizare

Indicații	Durata de utilizare
Prevenția AVC în FA	Tratamentul trebuie continuat pe termen lung.
TVP/EP	Durata tratamentului trebuie individualizată, după evaluarea atentă a raportului dintre beneficiul terapeutic și riscul de sângerare. Tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie justificat de factori de risc tranzitorii (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare), iar tratamentul de lungă durată de factori de risc permanenți sau de TVP idiopatic sau EP idiopatic.

RECOMANDARE PENTRU EVALUAREA FUNCȚIEI RENALE LA TOȚI PACIENȚII

Funcția renală trebuie evaluată prin calcularea clearance-ului creatininei (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, evaluată atunci când se suspectează o deteriorare 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 evaluată cel puțin o dată pe an.

*Formula Cockcroft-Gault

Pentru creatinină în mg/dl

$$\frac{(140 - \text{vârstă [ani]} \times \text{greutate [kg]} \times 0,85 \text{ în cazul sexului feminin})}{72 \times \text{creatinină serică } \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right]}$$

Pentru creatinină în μmol/l

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{vârstă [ani]} \times \text{greutate [kg]} \times 0,85 \text{ în cazul sexului feminin})}{\text{creatinină serică } \left[\frac{\mu\text{mol}}{\text{l}}\right]}$$

SCHIMBAREA/MODIFICAREA TRATAMENTULUI

De la tratamentul cu dabigatran la un anticoagulant parenteral.

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



Ultima doză de dabigatran



Așteptați 12 ore



Începeți administrarea
anticoagulantului injectabil
și opriți administrarea de
dabigatran

De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran

Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie întrerupt și administrarea de dabigatran 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)



Anticoagulantul injectabil
administrat anterior



Începeți administrarea de
dabigatran cu 0-2 ore înainte de
momentul administrării următoarei
doze de anticoagulant injectabil

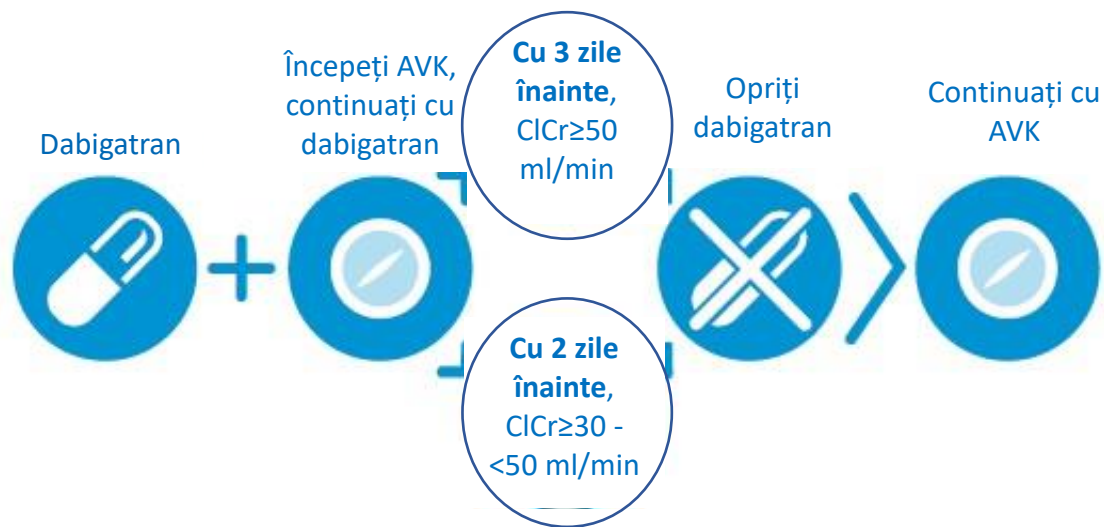


Nu administrați
următoarea doză de
anticoagulant injectabil

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

Momentul începerii tratamentului cu AVK trebuie ajustat pe baza valorilor ClCr, după cum urmează:

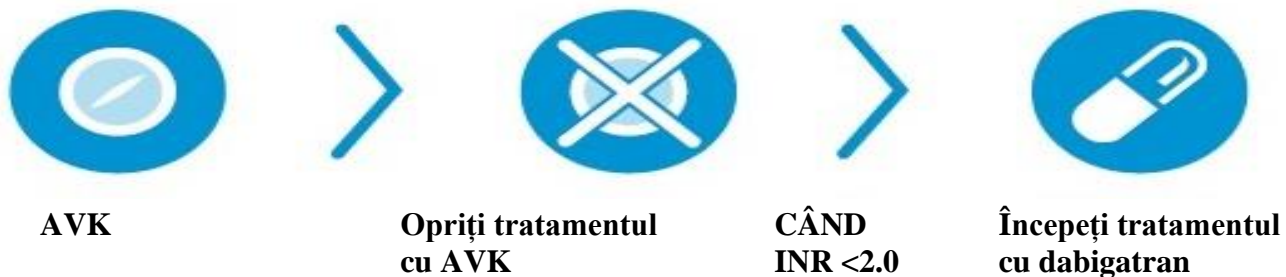
- ClCr ≥ 50 ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu 3 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran
- ClCr ≥ 30 - < 50 ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu 2 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran



Deoarece dabigatran 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 dabigatran. În această perioadă de timp valorile INR trebuie interpretate cu prudență.

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

Tratamentul cu AVK trebuie oprit. Dabigatranul poate fi administrat de îndată ce INR este < 2.0



Cardioversia

Pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, tratați pentru prevenția accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, pot fi menținuți pe tratamentul cu dabigatran pe parcursul efectuării procedurii de cardioversie.

Ablație prin cateter pentru fibrilație atrială

Ablația prin cateter poate fi efectuată la pacienții tratați cu dabigatran 150 mg de două ori pe zi pentru prevenția accidentului vascular cerebral în fibrilație atrială (prevenția AVC în FA). Tratamentul cu dabigatran nu trebuie întrerupt. Nu există date disponibile pentru tratamentul cu dabigatran 110 mg de două ori pe zi.

Intervenție coronariană percutanată cu montare de stent

Pacienții (care beneficiază de prevenție AVC în FA) cu fibrilație atrială non-valvulară cărora li se efectuează o intervenție coronariană percutanată cu montare de stent pot fi tratați cu **TELEXER** în asociere cu antiagregante plachetare după realizarea hemostazei.

Mod de administrare

Dabigatran este destinat administrării orale.

- Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi cu un pahar cu apă, pentru a ușura transferul către stomac.
- Nu spargeți, mestecați sau goliți granulele din capsulă, 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 DE SÂNGERARE CRESCUT

Pacienții cu risc crescut de sângerare (a se vedea Tabelul 1 de pe verso) trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome de sângerare sau anemie, mai ales dacă sunt prezenți mai mulți factori de risc. O scădere inexplicabilă a hemoglobinei și/sau a hematocritului sau a tensiunii arteriale pot constitui indicii care impun căutarea unei surse de sângerare. Ajustarea dozelor trebuie decisă de către medic, urmărindu-se evaluarea potențialului beneficiu sau risc individual, de la pacient la pacient (a se vedea mai sus). Un 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. Atunci când această expunere este identificată la pacienți cu risc crescut de sângerare se recomandă o doză de 220 mg prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi. În momentul apariției unei sângerări relevante din punct de vedere clinic tratamentul trebuie întrerupt.

Pentru situații în care viața pacientului este în pericol sau în cazul unor sângerări necontrolate, atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare Praxbind (idarucizumab).

Tabelul 1* Factori care pot crește riscul de apariție a sângerărilor	
Factori farmacodinamici și farmacocinetici	Vârsta ≥ 75 years
Factori care cresc concentrațiile plasmatiche de dabigatran	<p>Majori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut) † • Administrare concomitentă de inhibitori gp-P puternici † (a se vedea secțiunea Contraindicații) • Administrare concomitentă de inhibitori gp-P slabi până la moderați (de exemplu, amiodaronă, verapamil, chinidină și ticagrelor) <p>Minori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Greutate corporală mică (<50 kg)
Interacțiuni farmacodinamice	<ul style="list-style-type: none"> • Acid acetilsalicilic și alți inhibitori ai agregării plachetare, de exemplu, clopidogrel • AINS • ISRS sau INRS# • Alte medicamente care pot afecta hemostaza
Afecțiuni/proceduri care implică un risc de sângerare deosebit	<ul style="list-style-type: none"> • Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite, riscuri de sângerare • Trombocitopenie sau tulburări ale funcției plachetare • Esofagită, gastrită sau reflux gastroesofagian • Biopsie recentă, traumatism major • Endocardită bacteriană

* 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; INRS: inhibitori de recaptare a serotoninei și norepinefrinei

GESTIONARE PERIOPERATORIE

Intervenții chirurgicale și proceduri

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

La pacienți cu insuficiență renală, clearance-ul dabigatranului poate fi mai prelungit. Acest aspect trebuie luat în considerare înaintea oricărei proceduri. Vă rugăm, citiți și secțiunea” **GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI CU UN POSIBIL RISC DE SÂNGERARE CRESCUT**”

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență

Administrarea de dabigatran trebuie întreruptă temporar. Atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare Praxbind (idarucizumab).

Tratamentul de neutralizare a efectului indus de dabigatran expune pacienții la riscul trombotic al patologiei subiacente. Tratamentul cu dabigatran poate fi reinițiat la 24 ore de la administrarea Praxbind (idarucizumabului), dacă pacientul este stabil clinic și s-a realizat o hemostază adecvată.

Intervenții chirurgicale/proceduri subacute

Administrarea de dabigatran 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

Dacă este posibil, administrarea de dabigatran trebuie întreruptă cu cel puțin 24 ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale. La pacienții cu risc crescut de sângerare sau în cazul intervențiilor chirurgicale majore, când poate fi necesară hemostaza completă, trebuie avută în vedere întreruperea administrării de dabigatran cu 2-4 zile înaintea intervenției.

Tabelul 2 prezintă regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului cu dabigatran.

Tabelul 2 Regulile care trebuie aplicate la întreruperea tratamentului înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale			
Funcție renală (ClCr în ml/minut)	Timp de înjumătățire estimativ (ore)	Administrarea de dabigatran trebuie oprită înainte de intervenția chirurgicală electivă	
		Risc crescut de sângerare sau intervenție chirurgicală majoră	Risc normal
≥80	~13	2 zile înainte	24 ore înainte
≥50 – <80	~15	2-3 zile înainte	1-2 zile înainte
≥30 – <50	~18	4 zile înainte	2-3 zile înainte (>48 de ore)

Anestezie rahidiană/anestezie epidurală/puncție lombară

Proceduri, precum anestezia rahidiană pot necesita funcție hemostatică completă. Riscul apariției hematoamelor spinale sau epidurale poate fi mai mare în cazul puncțiilor traumatiche 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. Acești pacienți necesită monitorizarea frecventă a semnelor neurologice și a simptomelor unui hematom spinal sau epidural.

TESTE DE COAGULARE ȘI INTERPRETAREA ACESTORA

Administrarea de dabigatran nu necesită monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant. În cazurile de supradozaj suspectat sau la pacienții tratați cu dabigatran, care se prezintă în secțiile de urgență sau anterior unei intervenții chirurgicale, poate fi indicat să se evalueze intensitatea efectului anticoagulant. Metodele de testare disponibile sunt descrise după cum urmează. Pentru mai multe detalii, vă rugăm să citiți rezumatul caracteristicilor produsului.

- **Raportului internațional normalizat (INR)**

Testul INR este neconcludent la pacienții cărora li se administrează dabigatran și nu trebuie efectuat.

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

Testul aPTT oferă o indicație aproximativă a intensității anticoagulării, dar nu este adecvat pentru o cuantificare precisă a efectului anticoagulant.

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

Există o corelație strânsă între concentrația plasmatică a dabigatranului și gradul efectului anticoagulant.

Pentru determinarea cantitativă a concentrațiilor plasmatice de dabigatran, au fost dezvoltate mai multe teste calibrate pentru dabigatran, care se bazează pe dTT. **O valoare a TT diluată (dTT) de >67 ng/ml concentrație plasmatică de dabigatran, determinată înainte de administrarea următoarei doze de 220 mg o dată pe zi (adică prin măsurarea la 20-24 de ore de la administrarea dozei precedente) este asociat cu un risc de sângerare crescut.** O valoare normală a dTT indică faptul că nu există niciun efect anticoagulant clinic relevant al dabigatranului. TT și ECT pot oferi informații utile, dar testele nu sunt standardizate.

Tabelul 3: Valorile de bază ale testelor de coagulare (adică înainte de următoarea administrare a medicamentului) care pot fi asociate cu un risc de sângerare crescut. **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.

Test (valoare de bază)	
dTT [ng/ml]	>67
ECT [de x ori limita superioară a valorii normale]	Nu există date*
aPTT [de x ori limita superioară a valorii normale]	>1.3
INR	Nu trebuie efectuat

*ECT nu a fost măsurat la pacienții tratați pentru prevenția evenimentelor tromboembolice după operația de înlocuire completă a articulației șoldului sau genunchiului cu o doză de dabigatran etexilat 220 de mg administrată o dată pe zi.

Momentul determinării: Parametrii de coagulare depind de momentul în care a fost prelevată proba de sânge, precum și de momentul administrării ultimei doze. O probă de sânge prelevată la 2 ore după ingestia de dabigatran (~concentrație maximă) va avea rezultate diferite (crescute) la toate testele de coagulare în comparație cu o probă de sânge prelevată la 20 -28 de ore (concentrație minimă) după ingestia aceleiași doze.

SUPRADOZAJ

În cazul unei suspiciuni de supradozaj, testele de coagulare pot ajuta la determinarea riscului de sângerare. Anticoagularea excesivă poate necesita întreruperea tratamentului cu dabigatran. Deoarece dabigatran este excretat predominant pe cale renală, trebuie menținută o diureză adecvată. Deoarece legarea de proteine este scăzută, dabigatran poate fi dializat; există experiență clinică limitată din studiile clinice care să demonstreze utilitatea acestei proceduri. Supradozajul cu dabigatran poate conduce la sângerare. În cazul complicațiilor de sângerare, tratamentul cu dabigatran trebuie întrerupt și trebuie investigată sursa sângerării (a se vedea secțiunea Gestionarea complicațiilor de sângerare). Măsuri generale de sprijin, precum administrarea orală de cărbune activat, pot fi luate în considerare pentru a reduce absorbția de dabigatran.

GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR DE SÂNGERARE

Pentru situațiile în care este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului (este pusă viața în pericol, există sângerări necontrolate sau este necesară o intervenție chirurgicală/procedură de urgență), este disponibil agentul specific de neutralizare Praxbind (idarucizumab). În funcție de situația clinică se va avea în vedere inițierea tratamentului corespunzător, de exemplu, hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului de sânge pierdut. Se poate lua în considerare utilizarea de sânge integral proaspăt, plasmă congelată proaspătă și/sau concentrat trombocitar în cazurile în care este prezentă trombocitopenia ori s-au utilizat medicamente antiagregante plachetare cu acțiune prelungită. Pot fi luate în considerare concentrate de factor de coagulare (activat sau neactivat) sau Factor 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 TELEXER, 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/>
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:

Gedeon Richter România S.A.

Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306, Târgu Mureș, România

Biroul de farmacovigilență:

Tel: 0040-265-257 011

Fax: 0040-265-257 011

e-mail: pharmacovigilance@gedeon-richter.ro