

GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR

pentru profilaxia primară a evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) după o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire completă a articulației șoldului sau genunchiului

Daroxomb (dabigatran etexilat)

Ghidul oferă recomandări privind utilizarea dabigatran pentru a reduce la minimum a riscului de sângerare

- Indicații
- Contraindicații
- Gestionarea perioperatorie
- Doze
- Grupe speciale de pacienți cu un posibil risc de sângerare crescut
- 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>.

CARDUL DE ATENȚIONARE AL PACIENTULUI

Un card de atenționare al pacientului este furnizat în ambalajul Daroxomb. Pacientul trebuie să fie instruit să poarte asupra sa în permanență cardul de atenționare și să îl prezinte atunci când merge pentru a fi consultat de un medic. Pacientul trebuie consiliat cu privire la necesitatea respectării indicațiilor, a observării semnelor de sângerare, precum și când să solicite asistență medicală.

INDICAȚIE

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

CONTRAINDICAȚII

- × Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- × Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei (CICr) <30 ml/minut)
- × 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 curente sau recente;
 - prezența 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 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
- × 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

DOZA ZILNICĂ RECOMANDATĂ ESTE
DE 2 CAPSULE DE 110 MG O DATĂ PE
ZI



	Inițierea tratamentului în ziua intervenției chirurgicale, la 1- 4 ore după finalizarea intervenției chirurgicale	Doză de întreținere începând cu prima zi după intervenția chirurgicală	Durata dozei de întreținere
Pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire a articulației genunchiului	O singură capsulă de Daroxomb 110 mg	Dabigatran 220 mg o dată pe zi, prin administrarea a 2 capsule a câte 110 mg de Daroxomb	10 zile
Pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire a articulației șoldului			28-35 de zile

Vă rugăm să rețineți: În cazul în care nu se realizează hemostaza în faza postoperatorie, inițierea tratamentului trebuie amânată. Dacă tratamentul nu este inițiat în ziua intervenției chirurgicale, atunci tratamentul trebuie inițiat cu 2 capsule o dată pe zi.

REDUCEREA DOZEI

DOZA ZILNICĂ REDUSĂ PENTRU GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI, ESTE DE 2 CAPSULE DE 75 MG O DATĂ PE ZI



	Inițierea tratamentului în ziua intervenției chirurgicale, la 1-4 ore după finalizarea intervenției chirurgicale	Doză de întreținere începând cu prima zi după intervenția chirurgicală	Durata dozei de întreținere
Pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut)	O singură capsulă de Daroxomb 75 mg	Dabigatran 150 mg o dată pe zi, prin administrarea a 2 capsule a câte 75 mg de Daroxomb	10 zile (intervenție chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului) sau 28-35 de zile (intervenție chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului)
Pacienți cărora li se administrează concomitent verapamil*, amiodaronă, chinidină			
Pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani			

*Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată cărora li se administrează concomitent verapamil, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de dabigatran la 75 mg o dată pe zi.

RECOMANDARE PENTRU MĂSURAREA FUNCȚIEI RENALE LA TOȚI PACIENȚII

- Funcția renală trebuie evaluată prin calcularea ClCr prin metoda Cockcroft-Gault* **înainte de inițierea tratamentului cu dabigatran** pentru a exclude pacienții cu insuficiență renală severă (și anume ClCr <30 ml/minut)
- Funcția renală trebuie, de asemenea, evaluată atunci când apare suspiciunea de deteriorare a acesteia **în timpul tratamentului** (de exemplu: hipovolemie, deshidratare, precum și în cazul administrării concomitente a anumitor medicamente)

*Formula Cockcroft-Gault

Pentru creatinină exprimată în mg/dl

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

$$72 \times \text{creatinina serică [mg/dl]}$$

Pentru creatinină exprimată în $\mu\text{mol/l}$

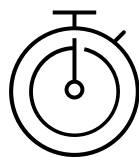
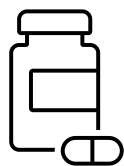
$$1,23 \times (140 - \text{vârsta [ani]}) \times \text{greutatea [kg]} \\ (\times 0,85 \text{ pentru pacienții de sex feminin})$$

$$\text{creatinină serică } [\mu\text{mol/l}]$$

MODIFICAREA TRATAMENTULUI

De la tratamentul cu Daroxomb la un anticoagulant parenteral

Se recomandă păstrarea unui interval de 24 ore între administrarea ultimei doze și schimbarea de la Daroxomb la un anticoagulant parenteral.



24 de ore



Ultima doză de
Daroxomb

Așteptați 24 de ore

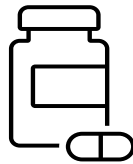
Începeți administrarea
anticoagulantului injectabil și
opriți administrarea de Daroxomb

De la tratamentul cu anticoagulate parenterale la Daroxomb

Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie oprit și administrarea de Daroxomb trebuie începută cu 0-2 ore anterior momentului administrării următoarei doze de tratament alternativ sau în momentul opririi acestuia în cazul tratamentelor continue (de exemplu, heparină nefracționată (HNF) administrată intravenos).



Anticoagulant injectabil anterior



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



Nu administrați următoarea doză de anticoagulant injectabil

Mod de administrare

Daroxomb este destinat 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.
- Daroxomb trebuie păstrat în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Grupe speciale de pacienți cu un posibil risc de sângerare crescut

Pacienții cu un risc de sângerare crescut (a se vedea Tabelul 1) trebuie atent monitorizați clinic, urmărindu-se semnele și 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. Un test de coagulare (a se vedea secțiunea „Teste de coagulare și interpretarea acestora”) poate fi util la identificarea pacienților cu risc de sângerare crescut cauzat de expunerea excesivă la dabigatran. În momentul apariției unei sângerări relevante din punct de vedere clinic, tratamentul trebuie întrerupt.

Pentru situații cu risc letal sau în cazul unor sângerări necontrolate, atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare idarucizumab.

Tabelul 1*: Factori care pot crește riscul hemoragic

Factori farmacodinamici și farmacocinetici	Vârsta \geq 75 de ani
Factori care cresc concentrațiile plasmatice de dabigatran	<p>Majori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut[†]) - Administrare concomitentă de inhibitori puternici ai gp-P[†] (a se vedea secțiunea „Contraindicații”) - Administrare concomitentă a unui inhibitor gp-P slab până la moderat (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 IRSN[◇] - 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

*pentru grupe speciale de pacienți care necesită o doză redusă, a se vedea secțiunea „Dozare”

[†] ClCr: Clearance-ul creatininei; gp-P: glicoproteina P

[◇] ISRS: inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei; 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. Vă rugăm să citiți, de asemenea, secțiunea „Grupe speciale de pacienți cu un posibil risc de sângerare crescut” menționat anterior.

Intervenții chirurgicale sau proceduri de urgență

Administrarea Daroxomb trebuie oprită temporar. Atunci când este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului, este disponibil agentul specific de neutralizare, idarucizumab.

Tratamentul de neutralizare a efectului dabigatranului expune pacienții la riscul trombotic al patologiei subiacente. Tratamentul cu dabigatran poate fi reinițiat la 24 de ore de la administrarea de idarucizumab, dacă pacientul este stabil clinic și a fost atinsă starea adecvată de hemostază.

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 Daroxomb trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale. La pacienți cu risc crescut de sângerare sau în cazul intervențiilor chirurgicale majore, când poate fi necesară hemostaza completă, trebuie avută în vedere încetarea administrării dabigatran cu 2-4 zile înaintea intervenției chirurgicale. Pentru regulile de întrerupere a tratamentului, vă rugăm să consultați Tabelul 2.

Tabelul 2: Regulile de întrerupere a tratamentului care trebuie aplicate înainte de efectuarea unor proceduri invazive sau chirurgicale

Funcția renală (ClCr ml/minut)	Timp de înjumătățire estimativ (ore)	Administrarea de Daroxomb trebuie oprită înainte de intervenția chirurgicală electivă	
		Risc crescut de sângerare sau intervenție chirurgicală majoră	Risc normal
≥ 80	~ 13	2 zile înainte	24 de 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 cum sunt anestezia rahidiană pot necesita o funcție hemostatică completă. Riscul apariției hematoamelor spinale sau epidurale poate fi mai mare în cazul puncțiilor traumatice 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 Daroxomb. Acești pacienți necesită monitorizare frecventă pentru depistarea semnelor neurologice și simptomelor unui hematom spinal sau epidural.

TESTE DE COAGULARE ȘI INTERPRETAREA ACESTORA

Tratamentul cu Daroxomb nu necesită monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant. În cazurile de suspiciune de supradozaj sau la pacienții tratați cu dabigatran care se prezintă în secțiile de urgență sau înainte de o intervenție chirurgicală, poate fi indicată evaluarea intensității efectului anticoagulant. 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 nu este concludent la pacienții aflați în tratament cu 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 plasmatică a dabigatranului, au fost dezvoltate mai multe teste calibrate pentru dabigatran bazate pe dTT. O valoare a TT diluată (dTT) mai mare de 67 ng/ml a concentrației plasmatică de dabigatran înainte de următoarea administrare a medicamentului poate fi asociată cu un risc de sângerare crescut. O valoare normală a dTT indică faptul că dabigatran nu are un efect anticoagulant clinic relevant. TT și ECT pot oferi informații utile, dar testele nu sunt standardizate.

Tabelul 3: Valorile de bază ale rezultatelor testelor de coagulare la concentrația plasmatică minimă (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 de la 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 valorilor normale)	Nu există date*
aPTT (de x ori limita superioară a valorilor normale)	>1,3
INR	Nu trebuie efectuat

*ECT nu a fost măsurat la pacienții tratați pentru profilaxia TEV după intervenția chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului cărora li s-a administrat Daroxomb 220 mg o dată pe zi.

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 20-28 ore (concentrație plasmatică minimă) după administrarea 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 se excretă predominant pe cale renală, trebuie menținută o diureză adecvată. Deoarece legarea de proteine plasmatică este scăzută, dabigatran poate fi dializat; există experiență clinică limitată din studiile clinice care să demonstreze utilitatea acestei proceduri. Supradozajul cu dabigatran poate duce la hemoragie. În cazul complicațiilor hemoragice, tratamentul trebuie oprit și trebuie investigată sursa sângerării (a se vedea secțiunea „Gestionarea complicațiilor hemoragice”). Pot fi luate în considerare măsuri generale de susținere, precum administrarea orală de cărbune activat, pentru a reduce absorbția de dabigatran.

În funcție de situația clinică se va avea în vedere inițierea tratamentului standard corespunzător, de exemplu, hemostaza chirurgicală și înlocuirea volumului de sânge pierdut. În cazurile în care este prezentă trombocitopenia sau au fost utilizate medicamente antiplachetare cu acțiune îndelungată se poate lua în considerare utilizarea sângelui integral proaspăt, a plasmei congelate proaspete și/sau a concentratelor trombocitare. Pot fi luate în considerare concentratele de factor de coagulare (activat sau neactivat) sau de factor VIIa recombinant. Cu toate acestea, datele clinice sunt foarte limitate.

Recomandările prezentate în acest ghid al medicului prescriptor se referă numai la utilizarea Daroxomb în profilaxia primară a TEV după intervenția chirurgicală de înlocuire totală a articulației șoldului sau genunchiului, cu o doză zilnică unică.

GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE

Pentru situațiile în care este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatranului (situații cu risc letal sau în cazul unor sângerări necontrolate sau în cazul unor intervenții chirurgicale/proceduri de urgență) este disponibil agentul specific de neutralizare, idarucizumab.

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 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

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.

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

Tel.: + 40 21 304 75 97

E-mail: PV-Romania@zentiva.com