

Departamentul Siguranța pacientului și farmacovigilență

GRIBERO

75 mg, 110 mg și 150 mg

Capsule

Ghidul medicului prescriptor

Substanță(e) activă (DCI sau denumire comună): Dabigatran etexilat

Produs(e) în cauză (nume de marcă(e)): GRIBERO 75 mg, 110 mg și 150 mg, capsule

Starea documentului: final

Numărul de versiune RMP aplicabil: 1.4

Data materialului educațional:

Gribero

(dabigatran etexilat)

GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR**Recomandările din acest ghid se referă doar la indicațiile:**

- **Prevenția accidentelor vasculare cerebrale (AVC) și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) ce prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc cum sunt: antecedent de AVC sau atac ischemic tranzitoriu(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**
- **Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) la pacienții adulți după o intervenție chirurgicală electivă de artroplastie totală de șold sau genunchi**
- **Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la copii și adolescenți din momentul în care copilul poate înghiți alimente moi și până la 18 ani.**

Acest ghid oferă recomandări pentru utilizarea dabigatran etexilat pentru a reduce la minimum riscul de sângerare, referitoare la:

- Dabigatran etexilat - Card de alertă pentru pacient
- Indicații
- Contraindicații
- Management perioperator
- Doze
- Populații speciale de pacienți cu risc potențial de sângerare mai mare
- Testele de coagulare și interpretarea lor
- Supradozaj
- Managementul complicațiilor hemoragice

Acest ghid al medicului prescriptor nu înlocuiește Rezumate ale caracteristicilor produsului (RCP) Gribero (dabigatran etexilat) ^{1,2,3}.

CUPRINS

• Dabigatran etexilat - Card de alertă pentru pacient.....	4
• Indicații.....	4
• Contraindicații.....	4
• Doze.....	6
• Populații speciale de pacienți cu risc potențial de sângerare mai mare.....	18
• Management perioperator	20
• Testele de coagulare și interpretarea lor	22
• Supradozaj.....	24
• Managementul complicațiilor hemoragice.....	24

DABIGATRAN ETEXILAT - CARD DE ALERTĂ PENTRU PACIENT

La inițierea tratamentului cu dabigatran etexilat pacientului îi este furnizat un Card de alertă pentru pacient. Pacientul sau îngrijitorul unui pacient copil trebuie să fie instruit să poarte în permanență cardul de alertă pentru pacient și să îl prezinte atunci când vizitează un furnizor de asistență medicală. Pacientul sau îngrijitorul unui pacient copil sau adolescent trebuie consiliat cu privire la necesitatea complianței la tratament, semnele de sângerare și când să solicite asistență medicală.

INDICAȚII ^{1,2}

- Prevenția accidentului vascular cerebral (AVC) și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV), cu unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi antecedent de AVC sau atac ischemic tranzitoriu (AIT); vârsta ≥ 75 de 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 EP la pacienții adulți
- Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire totală a șoldului sau a genunchiului
- Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți din momentul în care copilul poate înghiți alimente moi și până la 18 ani

CONTRAINDICAȚII ^{1,2}

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei [ClCr] < 30 ml/min) la adulți; rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) < 50 ml/min/1,73 m² la copii și adolescenți
- Sângerare activă semnificativă clinic
- Existența unei leziuni sau altă afecțiune, dacă sunt considerate factori de risc semnificativ pentru sângerare majoră. Exemple:
 - Ulcerație gastrointestinală actuală sau recentă
 - Prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare
 - Leziuni recente ale creierului sau coloanei vertebrale
 - Intervenție chirurgicală pe creier, coloană vertebrală sau intervenție oftalmologică
 - Hemoragie intracraniană recentă
 - Varice esofagiene cunoscute sau suspiciunea de varice esofagiene
 - Malformații arteriovenoase
 - Aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale
- Tratament concomitent cu orice alt agent anticoagulant, de exemplu,
 - 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 terapia anticoagulantă de schimbare, atunci când HNF este administrată în dozele necesare pentru a menține un cateter venos central sau arterial deschis, sau când HNF este administrată în timpul ablației cu cateter pentru fibrilația atrială.

- Insuficiența hepatică sau boala hepatică la care se așteaptă un impact asupra supraviețuirii
- Tratament concomitent cu inhibitori puternici de g-P: ketoconazol sistemic, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă și combinația în doză fixă glecaprevir / pibrentasvir
- Proteză valvulară cardiacă mecanică care necesită tratament cu anticoagulante



Doze pentru indicațiile de prevenție a accidentelor vasculare cerebrale (AVC) și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non valvulară (FANV) ce prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc cum sunt: antecedent de AVC sau atac ischemic tranzitoriu (vârsta ≥ 75 ani insuficiență cardiacă (clasa NYHA $\geq$ II) diabet zaharat hipertensiune arterială și de tratament al trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și de prevenție a recurenței TVP și a EP la pacienți adulți ¹

DOZA ZILNICĂ RECOMANDATĂ PENTRU ADULȚI ¹

**Dabigatran etexilat
150 mg
de două
ori pe zi**

	Recomandare de doză pentru prevenția AVC în FA, TVP și EP
Prevenția accidentului vascular cerebral (AVC) și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc cum sunt: antecedent de AVC sau atac ischemic tranzitoriu (vârsta ≥ 75 ani insuficiență cardiacă (clasa NYHA $\geq$ II) diabet zaharat hipertensiune arterială	300 mg dabigatran etexilat administrat ca o capsulă de 150 mg de două ori pe zi
Tratamentul TVP și EP și prevenirea TVP recurentă și EP la pacienții adulți	300 mg dabigatran etexilat administrat ca o capsulă de 150 mg de două ori pe zi după tratamentul cu un anticoagulant administrat parenteral timp de cel puțin 5 zile



Tratament cu
anticoagulant



Stop după >5
zile



Start
dabigatran etexilat

DOZĂ REDUSĂ PENTRU POPULAȚII SPECIALE ^{*2}

**Dabigatran
etexilat/
110 mg
De două ori pe zi**



Recomandare de doză	
Se recomandă reducerea dozei	
Pacienți cu vârsta ≥ 80 de ani	Doza zilnică de 220 mg dabigatran etexilat administrat ca o capsulă de 110 mg de două ori pe zi
Pacienții cărora li se administrează concomitent verapamil	
Se ia în considerare reducerea dozei	
Pacienți cu vârsta între 75-80 de ani	Doza zilnică de dabigatran etexilat de 300 mg sau 220 mg trebuie selectată pe baza unei evaluări individuale a riscului tromboembolic și a riscului de sângerare
Pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30–50 ml/min)	
Pacienți cu gastrită, esofagită sau reflux gastroesofagian	
Alți pacienți cu risc crescut de sângerare	

**Indicațiile: prevenția accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială non valvulară (FANV) ce prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc cum sunt: antecedent de AVC sau atac ischemic tranzitoriu (vârsta ≥ 75 ani insuficiență cardiacă (clasa NYHA $\geq$ II) diabet zaharat hipertensiune arterială; tratamentul TVP și EP și prevenirea recurenței TVP și EP la pacienții adulți.*

Durata de utilizare pentru prevenția AVC în FA și TVP/EP

Indicație	Durata de utilizare
Prevenția AVC în FA	Terapia trebuie continuată pe termen lung.
TVP/PE	Durata terapiei trebuie individualizată după o evaluare atentă a raportului dintre beneficiul tratamentului și riscul de sângerare. Tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie să se bazeze pe factori de risc tranzitori (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare) și tratamentul de lungă durată de factori de risc permanenți sau de TVP sau EP idiopatice.



Doze pentru indicația de prevenție primară a TEV la pacienții adulți după o intervenție chirurgicală electivă de artroplastie totală de șold sau genunchi ^{1,2}

DOZA ZILNICA RECOMANDATA ²

**Dabigatran
Etexilat/mesilat
220 mg**

**Se administrează sub
formă de 2 capsule de
110 mg o dată pe zi**

	Inițierea tratamentului în ziua intervenției chirurgicale la 1 – 4 ore după terminarea intervenției chirurgicale	Doza de întreținere începând cu prima zi după intervenție chirurgicală	Durata administrării dozei de întreținere
Pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală de înlocuire electivă a genunchiului	o singură capsulă de 110 mg dabigatran etexilat	220 mg dabigatran etexilat o dată pe zi, administrat sub formă de 2 capsule de 110 mg	10 zile
Pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală electivă de înlocuire a șoldului			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 PENTRU POPULAȚII SPECIALE ^{*3}

**Dabigatran
Etexilat
150 mg**

**Se administrează sub
formă de 2 capsule de
75 mg o dată pe zi**

Ghidul medicului prescriptor
Dabigatran etexilat



	Inițierea tratamentului în ziua intervenției chirurgicale la 1 – 4 ore după terminarea intervenției chirurgicale	Doza de întreținere începând cu prima zi după intervenția chirurgicală	Durata dozei de întreținere
Pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei [ClCr] 30–50 ml/min)	o singură capsulă de 75 mg dabigatran etexilat	150 mg dabigatran etexilat o dată pe zi, administrat sub formă de 2 capsule de 75 mg	10 zile (operație de înlocuire a genunchiului) sau 28– 35 de zile (operație de înlocuire a șoldului)
Pacienții care primesc concomitent verapamil*, amiodaronă, chinidină			
Pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste			

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

Doze pentru indicația tratamentului TEV și prevenirea TEV recurentă la pacienții copii și adolescenți începând de la naștere și până la 18 ani ^{1,2}

Dabigatran etexilat capsule poate fi utilizat la copiii cu vârsta de 8 ani sau peste care sunt capabili să  înghită capsulele întregi, conform următorului algoritm de doze. Algoritmul de doze oferă dozele unice, care urmează să fie administrate de două ori pe zi.

ALGORITM DE DOZE BAZAT PE VÂRSTĂ ȘI GREUTATE ²

Vârsta în ani												
Greutate (KG)		8 până la <9	9 până la <10	10 până la <11	11 până la <12	12 până la <13	13 până la <14	14 până la <15	15 până la <16	16 până la <17	17 până la <18	
	>81			300 mg sub formă de două capsule de 150 mg <i>sau</i> patru capsule de 75 mg								
	71 până la <81											
	61 până la <71											
	51 până la <61	260 mg sub formă de o capsulă de 110 mg plus o capsulă de 150 mg <i>sau</i> o capsulă de 110 mg plus două capsule de 75 mg										
	41 până la <51	220 mg sub formă de două capsule de 110 mg										
	31 până la <41	185 mg sub formă de o capsulă de 75 mg plus o capsulă de 110 mg										
	26 până la <31	150 mg sub formă de o capsulă de 150 mg <i>sau</i> două capsule de 75 mg										
	21 până la <26											
	16 până la <21	O capsulă de 110 mg										
	13 până la <16											
	11 până la <13	O capsulă de 75 mg										

 Înseamnă că nu poate fi furnizată nicio recomandare de doze.



RECOMANDARE PENTRU MĂSURAREA FUNCȚIEI RENALE LA TOȚI PACIENȚII ADULȚI

- Funcția renală trebuie evaluată prin calcularea ClCr prin metoda Cockcroft-Gault* înainte de inițierea tratamentului cu dabigatran etexilat pentru a exclude pacienții cu insuficiență renală severă (de exemplu, ClCr <30 ml/min)
- Funcția renală trebuie, de asemenea, evaluată atunci când se suspectează o scădere 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 creatinina în mg/dl:

$$(140 - \text{vârstă [ani]}) \times \text{greutate [kg]} \times 0,85 \text{ dacă e femeie} / \{72 \times \text{creatinina serică [mg/dl]}\}$$

Pentru creatinina în μmol /l:

$$1,23 \times (140 - \text{vârstă [ani]}) \times \text{greutate [kg]} \times 0,85 \text{ dacă e femeie} / \text{creatinina serică [μmol /l]}$$



RECOMANDARE PENTRU MĂSURAREA FUNCȚIEI RINCHILOR LA TOȚI PACIENȚII COPII ȘI ADOLESCENȚI

- Înainte de inițierea tratamentului cu dabigatran etexilat, rata filtrării glomerulare (RGGe) trebuie evaluată folosind formula Schwartz (metoda utilizată trebuie verificată cu laboratorul local)
- Tratament cu dabigatran etexilat la copii și adolescenți cu RGGe <50 ml/min/1,73 m² este contraindicat (vezi punctul Contraindicații)

Pacienții cu RGGe ≥ 50 ml/min/1,73 m² trebuie tratați cu doza conform algoritmului (vezi Doze)

Modificarea tratamentului în prevenția accidentelor vasculare cerebrale (AVC) și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) și în tratamentul sau prevenția trombozei venoase profunde (TVP) și a emboliei pulmonare (EP) la pacienții adulți

Dabigatran etexilat înlocuit cu tratament anticoagulant parenteral

Este recomandat un interval de 12 ore de pauză pentru schimbarea de la dabigatran etexilat la tratament anticoagulant parenteral



Ultima doză de
dabigatran



Pauză 12 h



Start tratament anticoagulant
injectabil

Schimbarea tratamentului pentru indicația de prevenție primară a tromboembolismului venos la pacienții care au suferit operația de protezare a genunchiului sau șoldului

Dabigatran etexilat schimbat cu tratament anticoagulant injectabil

Este recomandată o pauză de 24 h la schimbarea tratamentului cu dabigatran etexilat cu tratament anticoagulant injectabil, la pacienții cu protezare totală de șold sau genunchi, pentru prevenția primară a tromboembolismului venos.



Ultima doză de
dabigatran



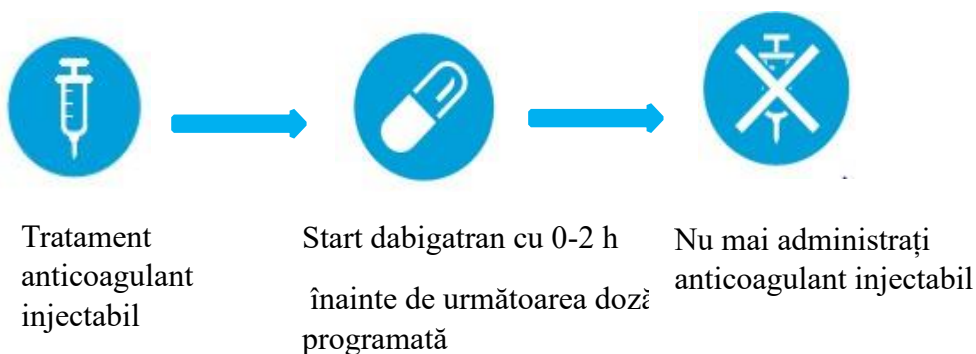
Pauză 24 h



Start tratament anticoagulant
injectabil

Schimbarea tratamentului anticoagulant parenteral cu administrarea de dabigatran etexilat p.o.

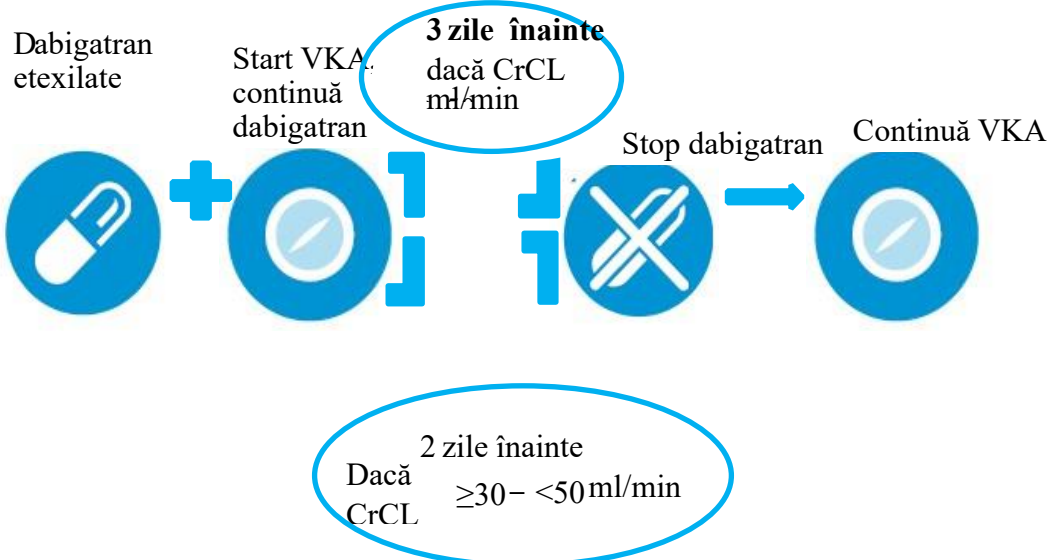
Dacă tratamentul anticoagulant injectabil trebuie oprit, dabigatran se administrează între 0 și 2 h înainte de doza următoare programată sau în momentul întreruperii în cazul tratamentului continuu (de ex. administrare de heparină nefracționată)



Înlocuirea dabigatran etexilat cu antagoniști de vitamina K (VKA)

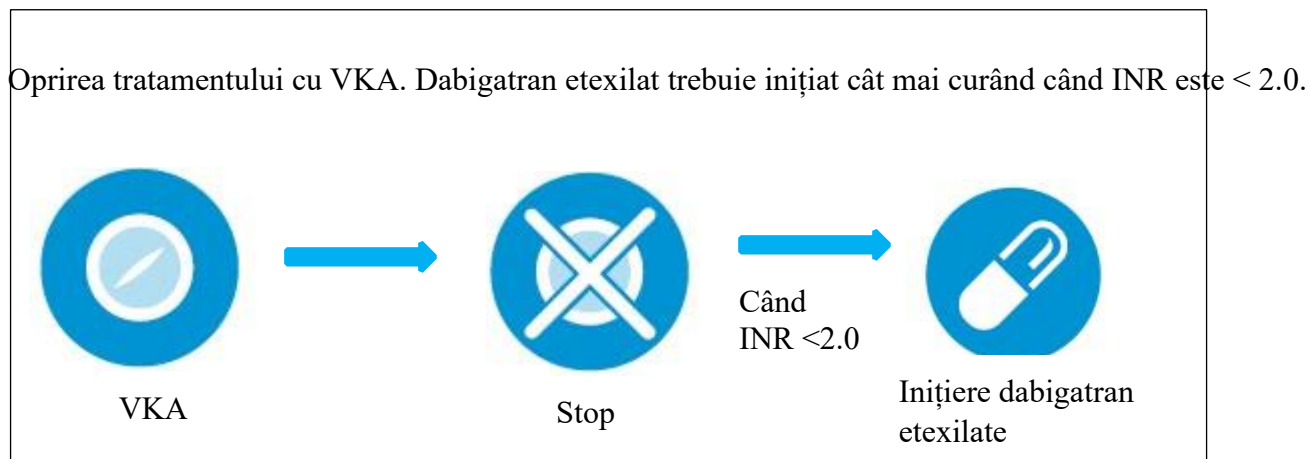
Inițierea tratamentului cu VKA trebuie adaptată în funcție de clearance-ul creatininei (CrCL):

- CrCL ≥ 50 ml/min, administrați VKA cu 3 zile înainte de întreruperea dabigatran etexilate
- CrCL $\geq 30 - < 50$ ml/min, inițiați VKA cu 2 zile înainte de întreruperea dabigatran etexilat



Deoarece dabigatran etexilat poate influența valoarea INR, INR-ul reflectă mai bine efectul antagoniștilor de vitamina K doar după ce administrarea de dabigatran etexilat a fost oprită de cel puțin 2 zile. Până atunci, valoarea INR trebuie interpretată cu precauție.

Schimbarea de la antagonist de vitamina K (VKA) la dabigatran etexilat în cazul tratamentului pentru prevenția accidentelor vasculare cerebrale (AVC) și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) și în tratamentul sau prevenția trombozei venoase profunde (TVP) și a emboliei pulmonare (EP) la pacienții adulți



Cardioversie (prevenția AVC în FA)

Pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară tratați pentru prevenția accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice pot rămâne pe dabigatran etexilat în timp ce suferă procedeul de cardioversie.

Ablația prin cateter pentru fibrilație atrială (prevenția AVC în FA)

Ablația prin cateter poate fi efectuată la pacienții în tratament cu dabigatran etexilat în doză de 150 mg de două ori pe zi. Tratamentul cu dabigatran etexilat nu trebuie întrerupt. Nu există date disponibile pentru pacienții care au tratament cu dabigatran etexilat în doză de 110 mg de două ori pe zi.

Intervenție coronariană percutanată (PCI) cu montare de stent (prevenția AVC în FA)

Pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară cărora li se efectuează o intervenție PCI cu montare de stent pot fi tratați cu dabigatran etexilat în combinație cu antiplachetare, după realizarea hemostazei.



Schimbarea tratamentului pentru indicația de tromboembolism venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 8 ani și mai puțin de 18 ani

Schimbarea tratamentului de la dabigatran etexilat la tratamentul anticoagulant injectabil

Se recomandă o pauză de 12 ore de la oprirea tratamentului cu dabigatran etexilat și administrarea dozei de anticoagulant injectabil.



Ultima doză de
dabigatran etexilat



Pauză 12 ore



Start tratament cu
anticoagulant
injectabil

Schimbarea tratamentului de la anticoagulant injectabil la dabigatran etexilat

Când administrarea de anticoagulante injectabile trebuie oprită, administrarea de dabigatran etexilat trebuie începută cu 0-2 ore înainte de următoarea doză sau în momentul opririi

în cazul tratamentului continuu (de ex. Heparină nefracționată (HNF) administrată intravenos)



Administrare
anticoagulant
injectabil



Inițiere dabigatran etexilat
cu 0 -2 h înainte de
următoarea doză



Opreți administrarea de
anticoagulant injectabil

Schimbarea tratamentului de la dabigatran etexilat la antagoniștii vitaminei K (AVK)

Pacienții cu $\text{RFGe} \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ trebuie să înceapă AVK cu 3 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat.

Pentru pacienții cu $\text{RFGe} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nu sunt date din studii clinice. Nu se poate formula o recomandare la acești pacienți.

Dabigatran etexilat Începeți VKA,

continuați dabigatran

Continuați 3 zile

Opriți dabigatran

Continuați VKA



Deoarece dabigatran etexilat poate avea un impact asupra INR, INR-ul va reflecta mai bine efectul VKA numai după ce dabigatran a fost oprit de cel puțin 2 zile. Până atunci, valorile INR ar trebui să fie interpretate cu prudență.

Schimbarea tratamentului de la VKA la dabigatran etexilat

Se întrerupe VKA. Dabigatran etexilat poate fi administrat imediat ce INR este < 2.0 .



Mod de administrare

Dabigatran etexilat este pentru uz oral.

- Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente. Dabigatran etexilat trebuie înghițit întreg cu un pahar cu apă, pentru a facilita eliberarea în stomac
- Nu rupeți, mestecați sau goliți capsula, deoarece acest lucru poate crește riscul de sângerare.



POPULAȚII SPECIALE DE PACIENȚI CU RISC POTENȚIAL MAI MARE DE SÂNGERARE ^{1,2}

Pacienții cu risc crescut de sângerare (vezi Tabelul 1) trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome de sângerare sau anemie, mai ales dacă asociază și alți factori de risc. O scădere inexplicabilă a hemoglobinei și/sau a hematocritului sau a tensiunii arteriale ar trebui să conducă la căutarea unui loc de sângerare. Ajustarea dozei trebuie decisă de medic, după evaluarea beneficiului și riscului potențial pentru fiecare pacient în parte (vezi mai sus). Un test de coagulare (vezi secțiunea Testele de coagulare și interpretarea lor) poate ajuta la identificarea pacienților cu un risc crescut de sângerare cauzat de expunerea excesivă la dabigatran etexilat. Când se identifică o expunere în exces și pacienții au risc crescut de sângerare, se recomandă o doză de 220 mg, administrată sub formă de capsulă de 110 mg de două ori pe zi. Când apare o sângerare relevantă clinic, tratamentul trebuie întrerupt.

Pentru situațiile de sângerare necontrolată sau care pun viața în pericol, când este necesară inversarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatran etexilat, este disponibil, pentru pacienții adulți, un agent specific de inversare (idarucizumab). Eficacitatea și siguranța idarucizumab nu au fost stabilite la copii și adolescenți. Hemodializa poate elimina dabigatran din sânge.

Pentru pacienții adulți sunt și alte opțiuni posibile: sânge integral proaspăt sau plasmă congelată proaspătă, concentrate de factor de coagulare (activat sau neactivat) sau de factor VIIa recombinant sau concentrat de trombocite.

Tabelul 1*: Factori de risc care pot crește riscul hemoragic

Factori care influențează farmacocinetica și farmacodinamia	Vârsta ≥75 ani	Pacienți copii și adolescenți

Factori care cresc nivelul plasmatic de dabigatran etexilat	Major: • Insuficiență renală moderată (ClCr 30–50 ml/min)[†] • Administrare concomitentă de inhibitori puternici ai gp-P[†] (vezi secțiunea Contraindicații) • Administrare concomitentă de inhibitori ușori până la moderați ai gp-P (de exemplu, amiodarona, verapamil, chinidină și ticagrelor) Minor: • Greutate corporală mică (<50 kg)	• Inhibitori puternici ai gp-P[†] (vezi secțiunea Contraindicații) • Administrarea concomitentă de inhibitori ai gp-P ușori până la moderați (de exemplu, amiodarona, verapamil, chinidină și ticagrelor) • Utilizarea concomitentă de inhibitori ai gp-P nu a fost studiată la copii și adolescenți, dar poate crește riscul de sângerare
Interacțiuni farmacodinamice	• Acid acetilsalicilic și alți inhibitori ai agregării plachetare, cum ar fi clopidogrel • Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) • ISRS sau INRS[#] • Alte medicamente care pot afecta hemostaza	• Acid acetilsalicilic și alți inhibitori ai agregării plachetare, cum ar fi clopidogrel • AINS • ISRS sau INRS[#] • Alte medicamente care pot afecta hemostaza
Boli/proceduri cu riscuri hemoragice deosebite	• Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite • Trombocitopenie sau defecte funcționale ale trombocitelor • Esofagită, gastrită, reflux gastroesofagian • Biopsie recentă, traumatism major • Endocardită bacteriană	• Tulburări de coagulare congenitale sau dobândite • Trombocitopenie sau defecte plachetare funcționale • Esofagită, gastrită, reflux gastroesofagian • Biopsie recentă, traumatism major • Endocardită bacteriană

* Pentru populații speciale de pacienți care necesită o doză redusă, vezi secțiunea Doze.

[†] ClCr: clearance-ul creatininei; gp-P : glicoproteină P.

[#] ISRS: inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei; INRS: inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei.



MANAGEMENT PERIOPERATOR

Chirurgie și intervenții

Pacienții tratați cu dabigatran etexilat care suferă intervenții chirurgicale sau proceduri invazive prezintă un risc crescut de sângerare. Prin urmare, intervențiile chirurgicale pot necesita întreruperea temporară a tratamentului cu dabigatran etexilat.

Eliminarea dabigatran etexilat la pacienții cu insuficiență renală poate dura mai mult. Acest lucru ar trebui luat în considerare înainte de orice procedură.

Operații de urgență sau proceduri urgente

Dabigatran etexilat trebuie întrerupt temporar. Când este necesară inversarea rapidă a efectului anticoagulant al dabigatran, agentul specific de inversare idarucizumab este disponibil pentru utilizare la adulți.¹⁰

Tabelul 2: Reguli de întrerupere a tratamentului cu dabigatran etexilat înainte de proceduri invazive sau chirurgicale

Pacienți adulți			
Funcția renală (C _{ICr} ml/min)	Timp de înjumătățire estimat (ore)	Oprăți dabigatran etexilat înainte de intervenția chirurgicală	
		Risc ridicat de sângerare sau intervenție 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 (>48 de ore)
Pacienți copii și adolescenți			
Funcția renală (RFG _e în ml/min/1,73 m ²)		Oprăți dabigatran etexilat înainte de intervenția chirurgicală electivă	
>80		cu 24 de ore înainte	
50–80		cu 2 zile înainte	
<50		Acești pacienți nu au fost studiați (vezi pct. Contraindicații)	

Tratamentul de neutralizare a efectului dabigatranului expune pacienții la riscul trombotic al bolii lor de bază. Tratamentul cu dabigatran etexilat poate fi reinițiat la 24 de ore după administrarea de idarucizumab, dacă pacientul este stabil clinic și s-a obținut o hemostază adecvată.

Eficacitatea și siguranța idarucizumabului nu au fost stabilite la copii și adolescenți.

Chirurgie/intervenții subacute

Dabigatran etexilat trebuie întrerupt temporar. O intervenție chirurgicală/intervenție 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 cântărit în funcție de caracterul urgent al intervenției (pentru cardioversie vezi mai sus).

Intervenție chirurgicală elective

Dacă este posibil, dabigatran etexilat trebuie întrerupt cu cel puțin 24 de ore înainte de procedurile invazive sau chirurgicale. La pacienții adulți cu risc mai mare de sângerare sau în intervenții chirurgicale majore în care poate fi necesară hemostaza completă, luați în considerare oprirea dabigatran etexilat cu 2-4 zile înainte de operație. Pentru regulile de întrerupere a tratamentului vezi Tabelul 2.

Rahianestezie/anestezie epidurală/puncție lombară

Riscul de hematoma spinal sau epidural poate fi crescut 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 etexilat. Acești pacienți necesită observație frecventă pentru semne și simptome neurologice ale hematomului spinal sau epidural.



TESTE DE COAGULARE SI INTERPRETAREA LOR ⁴

Tratamentul cu dabigatran etexilat nu necesită monitorizare clinică de rutină. ^{5,6} În cazurile de supradozaj suspectat sau la pacienții tratați cu dabigatran etexilat care se prezintă în secțiile de urgență sau înainte de intervenție chirurgicală, poate fi indicat să se evalueze statusul anticoagulant.

- **Raportul internațional normalizat (INR)**

Testul INR nu are semnificație la pacienții tratați cu dabigatran etexilat și nu trebuie efectuat.

- **Timp 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 de dabigatran și intensitatea efectului anticoagulant. ¹⁻⁴ Pentru o măsurare cantitativă a concentrațiilor plasmatice de dabigatran, au fost dezvoltate mai multe teste calibrate de evaluare a dabigatranului bazate pe dTT . ⁶⁻⁹ **O valoare măsurată a dTT de >200 ng/ml concentrație plasmatică de dabigatran , pentru indicația de prevenție a accidentelor vasculare cerebrale (AVC) și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) și pentru tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienți adulți**

și de > 67 ng/ml concentrație plasmatică de dabigatran pentru indicația de prevenție primară a evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) la pacienții adulți după o intervenție chirurgicală electivă de artroplastie totală de șold sau genunchi, înainte de următoarea administrare a medicamentului, poate fi asociată cu un risc mai mare de sângerare. ^{1,2} O măsurare normală a dTT arată că nu există efect anticoagulant relevant clinic al dabigatranului. TT și ECT pot oferi informații utile, dar testele nu sunt standardizate. În studiile clinice la copii și adolescenți, activitatea anticoagulantă a fost evaluată utilizând timpul de trombină diluată (dTT). Aceasta este și metoda preferată.

- **Pragurile testului de coagulare**

Pragurile testului de coagulare la nivelul minim (adică înainte de următoarea administrare a medicamentului) pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare (Tabelul 3). Vă rugăm să

rețineți: în primele 2-3 zile după operație poate exista o variabilitate mai mare a testelor, prin urmare, rezultatele trebuie interpretate cu prudență.^{3,4}

Nu sunt cunoscute pragurile testului de coagulare la nivelul minim pentru pacienții copii și adolescenți, care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare.

Tabelul 3: Valorile prag ale testului de coagulare la nivelul minim al concentrației plasmatice (înainte de următoarea administrare a medicamentului), care pot fi asociate cu un risc crescut de sângerare la adulți

Test (valoare minimă)	Prevenție AVC în FA și TEV/EP	Prevenția primară a TVE în chirurgia ortopedică
dTT [ng/mL]	>200	>67
ECT [de x ori limita superioară a valorilor normale]	>3	Nu există date*
aPTT [de x ori limita superioară a valorilor normale]	>2	>1,3
INR	Nu trebuie efectuat	Nu trebuie efectuat

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

• **Momentul măsurării**

Parametrii măsurătorilor 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 dabigatran etexilat (~nivel de vârf) va avea rezultate diferite (mai mari) la toate testele de coagulare în comparație cu o probă de sânge prelevată la:

- 10 - 16 ore după administrare (nivel minim) pentru indicațiile **de prevenție a accidentelor vasculare cerebrale (AVC) și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV)** tratamentul **trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienți adulți** și) tratamentul TEV și prevenirea TEV recurentă la pacienții copii și adolescenți începând din momentul în care copilul poate înghiți alimente moi și până la 18 ani

- 20 – 28 de ore după administrare (nivel minim) pentru indicația prevenției primare a TEV după intervenția chirurgicală electivă de artroplastie totală de șold sau genunchi după ingestia aceleiași doze.



Supradozaj¹⁻⁴

În cazurile în care se suspectează supradozaj, testele de coagulare pot ajuta la evaluarea stării de coagulare. Anticoagularea excesivă poate necesita întreruperea administrării de dabigatran etexilat. Deoarece dabigatran este excretat predominant pe cale renală, trebuie menținută o diureză adecvată. Deoarece legarea de proteine este scăzută, dabigatran poate fi dializat; există o experiență clinică limitată pentru a demonstra utilitatea acestei abordări în studiile clinice. Supradozajul de dabigatran poate duce la hemoragie. În cazul unor complicații hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și sursa sângerării trebuie investigată (vezi secțiunea Managementul complicațiilor hemoragice). Pentru a reduce absorbția dabigatran se pot lua în considerare măsuri generale de sprijin, cum ar fi aplicarea orală de cărbune activat.



GESTIONAREA COMPLICAȚILOR SÂNGERĂRII^{1-3, 10}

Pentru situațiile în care este necesară neutralizarea rapidă a efectului anticoagulant (sângerare care pune viața în pericol sau necontrolată sau pentru intervenții chirurgicale de urgență/proceduri urgente) este disponibil pentru pacienții adulți un agent de inversare specific (idarucizumab). Eficacitatea și siguranța agentului specific de neutralizare nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți. Hemodializa poate elimina dabigatran etexilatul din sânge.

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Gribero (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

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

Raportare online: <https://adr.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:

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.

Calea Floreasca nr. 169A, clădirea A, et. 1, sect. 1, București, România

Tel.: +40 21 407 51 60

Fax: +40 21 407 51 61

medical.ro@sandoz.com

www.sandoz.com

Farmacovigilență: adverse.event.romania@sandoz.com

Atunci când raportați, vă rugăm să furnizați cât mai multe informații posibil. Prin raportare puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

REFERINȚE

1. Gribero 150 mg Capsule tari RCP Iunie 2024
2. Gribero 110 mg Capsule tari RCP Iunie 2024
3. Gribero 75 mg Capsule tari RCP Iunie 2024
4. Van Ryn J et al. *Thromb Hemost* 2010; 103:1116–1127.
5. Liesenfeld K-H et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527–537.
6. Stagier J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303.
7. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France).
www.clottingtesting.com
8. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain).
www.instrumentationlaboratory.com
9. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria).
www.technoclone.com
10. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany).
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
11. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373:511–20.