

La presente guida è stata redatta come ulteriore avvertenza di sicurezza conformemente ai requisiti Swissmedic. In questo modo si garantisce che gli operatori sanitari che prescrivono e somministrano dabigatran etexilato conoscano e tengano conto dei requisiti specifici di sicurezza.

Guida alla riduzione dei rischi del medicamento e del suo uso per gli operatori sanitari

Osservare anche l'informazione professionale di Dabigatran Spirig HC® sur www.swissmedicinfo.ch

Dabigatran Spirig HC® (Dabigatran etexilato)

Le raccomandazioni valgono per le seguenti indicazioni:

- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV).
- Trattamento di pazienti adulti con trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP) dopo precedente trattamento con eparina frazionata o non frazionata per 5 giorni e prevenzione delle recidive di trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare (TVP/EP).

In questa guida, per maggiore chiarezza, al posto del termine «capsula rigida» si utilizza l'indicazione generica «capsula».

Indice

Indicazioni ¹	2
Controindicazioni ¹	2
Posologia ¹	2
Particolari gruppi di pazienti con rischio emorragico potenzialmente aumentato ¹	4
Gestione perioperatoria dell'anticoagulazione ¹	4
Test di coagulazione e loro interpretazione ^{1,2}	5
Posologia eccessiva ^{1,2}	6
Scheda del paziente e consulenza per il paziente	6
Notifica di effetti collaterali	6
Riferimenti bibliografici	7

Osservi le presenti avvertenze di sicurezza ad integrazione dell'informazione professionale¹

Indicazioni¹

- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare.
- Trattamento di pazienti adulti con trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare dopo precedente trattamento con eparina frazionata o non frazionata per 5 giorni e prevenzione delle recidive di trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare.

Controindicazioni¹

- Ipersensibilità nota a dabigatran o dabigatran etexilato o ad una delle sostanze ausiliarie del medicamento;
- Insufficienza renale grave ($Cl_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$);
- Co-somministrazione di inhibitori della P-gp, come chinidina, dronedarone, ritonavir, tipranavir, nelfinavir, saquinavir, ciclosporina e tacrolimus, e trattamento sistemico con ketoconazolo o itraconazolo (cfr. «Interazioni»);
- Manifestazione di sanguinamenti, pazienti con diatesi emorragica o con emostasi compromessa spontaneamente o a causa di medicamenti;
- Lesioni organiche associate a rischio di sanguinamenti clinicamente rilevanti, compreso ictus emorragico negli ultimi 6 mesi;
- Compromissione della funzionalità epatica o malattia epatica che possa avere un impatto sulla sopravvivenza (insufficienza epatica Child-Pugh A, B, C);
- Protesi valvolare cardiaca.

Posologia¹

	Dose raccomandata
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare associata a uno o più fattori di rischio.	La posologia raccomandata di Dabigatran Spirig HC è di 150 mg due volte al giorno.
Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e/o dell'embolia polmonare (EP).	Dopo precedente trattamento di una TVP della durata di almeno cinque giorni con eparina frazionata o non frazionata in base alla situazione clinica, per Dabigatran Spirig HC si raccomanda una posologia di 150 mg due volte al giorno. Successivamente, il trattamento deve essere proseguito per una durata massima di sei mesi.
Prevenzione di recidive di trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP).	La posologia raccomandata di Dabigatran Spirig HC è di 150 mg due volte al giorno. In funzione del rischio individuale del paziente, il trattamento può essere proseguito anche per tutta la vita. Con dabigatran non si ha esperienza per quanto riguarda il trattamento iniziale della trombosi venosa profonda e/o dell'embolia polmonare. Il trattamento deve essere iniziato con eparina frazionata o non frazionata in base alla situazione clinica.

Riduzione della dose

	Dose raccomandata
Riduzione della dose raccomandata	
Pazienti di età ≥ 80 anni	Dose giornaliera di 220 mg di dabigatran etexilato, cioè 1 capsula da 110 mg due volte al giorno.
Pazienti con compromissione moderata della funzionalità renale ($Cl_{Cr} 30\text{--}50 \text{ ml/min}$), trattati contemporaneamente con amiodarone o verapamil.	Dose giornaliera di 220 mg di dabigatran etexilato, cioè 1 capsula da 110 mg due volte al giorno.
Prendere in considerazione la riduzione della dose	
Altri pazienti con aumentato rischio di sanguinamento	Deve essere scelta una dose giornaliera di dabigatran etexilato di 300 mg o 220 mg sulla base di una valutazione individuale del rischio tromboembolico e del rischio emorragico.

Durata d'uso

Indicazione	Durata d'uso
FANV	L'informazione professionale svizzera non fornisce alcuna informazione sulla durata dell'utilizzo.
TVP/EP	Il trattamento deve essere continuato fino a sei mesi dopo il trattamento con eparina frazionata o non frazionata (vedere sopra).
Prevenzione di TVP/EP	In funzione del rischio individuale del paziente, il trattamento può essere proseguito anche per tutta la vita.

Raccomandazione per il controllo della funzionalità renale per tutti i pazienti

- Prima di iniziare il trattamento con dabigatran etexilato è necessario controllare la funzionalità renale determinando la clearance della creatinina mediante la formula di Cockcroft-Gault*, per escludere i pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- La funzionalità renale deve essere valutata in situazioni cliniche in cui sia da temere una possibile riduzione o un peggioramento della funzionalità renale (p. es. ipovolemia, disidratazione e determinati medicamenti concomitanti).
- Nei pazienti anziani (> 75 anni) o nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, si deve controllare la funzionalità renale almeno una volta all'anno.

*Formula di Cockcroft-Gault

Se la creatinina sierica è espressa in mg/dl:

$$CrCl \text{ (ml/min)} = \frac{(140-\text{età}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \text{ (x 0,85 per le donne)}$$

Se la creatinina sierica è espressa in $\mu\text{mol/l}$:

$$CrCl \text{ (ml/min)} = \frac{1,23 \times (140-\text{età}) \times \text{peso (kg)}}{\text{creatinina sierica ($\mu\text{mol/l}$)}} \text{ (x 0,85 per le donne)}$$

Nelle donne, il valore calcolato viene moltiplicato per 0,85 a causa della minore massa muscolare.

*Poiché negli studi con dabigatran etexilato la clearance della creatinina è stata calcolata sulla base dei livelli sierici di creatinina utilizzando la formula di Cockcroft-Gault, anche le raccomandazioni internazionali riportate nell'informazione professionale del dabigatran etexilato per la valutazione della funzionalità renale si riferiscono sempre alla clearance della creatinina stimata con la formula di Cockcroft-Gault.

Conversione della terapia¹

Passaggio dal trattamento con Dabigatran Spirig HC ad anticoagulanti parenterali

Si raccomanda di attendere 12 ore dall'ultima dose di dabigatran etexilato prima di passare ad un anticoagulante somministrato per via parenterale.

Passaggio da anticoagulanti parenterali a Dabigatran Spirig HC

Il trattamento di una trombosi venosa profonda (TVP) e/o di un'embolia polmonare (EP) con dabigatran etexilato deve essere preceduto, in base alla situazione clinica, da un trattamento di almeno cinque giorni con eparina frazionata o non frazionata. Il trattamento con dabigatran etexilato deve essere iniziato 0-2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva dell'altro medicamento. In caso di trattamento continuo, con eparina frazionata o non frazionata in base alla situazione clinica, il trattamento con dabigatran etexilato deve essere iniziato al momento della sospensione del trattamento continuo.

Passaggio da antagonisti della vitamina K a Dabigatran Spirig HC

Il trattamento con dabigatran etexilato deve essere iniziato solo dopo la sospensione dell'antagonista della vitamina K e dopo avere dimostrato per il paziente interessato un valore di INR inferiore a 2,0. Se clinicamente indicato, ciò può avvenire anche dopo un trattamento della durata di sei mesi.

Passaggio da Dabigatran Spirig HC ad antagonisti della vitamina K (AVK)

Il trattamento con l'AVK deve essere iniziato in base alla CICr del paziente interessato, come di seguito specificato:

- $\text{Cl}_{\text{Cr}} \geq 50 \text{ ml/min}$: iniziare il trattamento con l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato.
- $\text{Cl}_{\text{Cr}} \geq 30 \text{ ml} - < 50 \text{ ml/min}$: iniziare il trattamento con l'AVK 2 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato.

Cardioversione

I pazienti sottoposti a cardioversione possono continuare il trattamento con dabigatran etexilato.

Ablazione transcatetere per fibrillazione atriale

È possibile effettuare l'ablazione transcatetere in pazienti trattati con dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno. Non è necessario interrompere il trattamento con dabigatran etexilato.

Intervento coronarico percutaneo (PCI) con stent

I pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con stent possono essere trattati con dabigatran etexilato in associazione con antiaggreganti piastrinici una volta raggiunta l'emostasi.

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato da un medico esperto in coagulazione.

Le capsule di Dabigatran Spirig HC devono essere assunte con un bicchiere d'acqua per facilitare il rilascio a livello gastrico.

Il medicamento può essere assunto durante o lontano dai pasti.

In caso di sintomi gastrointestinali, si consiglia di assumere Dabigatran Spirig HC durante i pasti e/o di utilizzare un inibitore della pompa protonica (se non controindicato).

Non aprire le capsule.

Particolari gruppi di pazienti con rischio emorragico potenzialmente aumentato¹

Nei pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento (vedere Tabella 1) si raccomanda uno stretto monitoraggio (segni o sintomi di sanguinamento o anemia), in particolare in presenza di più fattori di rischio associati. In caso di diminuzione inspiegabile dei valori di emoglobina e/o di ematocrito o della pressione arteriosa, è necessario verificare l'eventuale presenza di un'emorragia. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato a discrezione del medico dopo un'attenta valutazione del beneficio terapeutico per il singolo paziente (vedere sopra).

Un test di coagulazione (vedere il paragrafo Test di coagulazione e loro interpretazione) può contribuire a identificare i pazienti che hanno un rischio di sanguinamento più elevato a causa dell'eccessiva esposizione a dabigatran. Nei pazienti ad aumentato rischio emorragico è indicata, in caso di esposizione eccessiva al dabigatran, una dose giornaliera di 220 mg, somministrata come capsula da 110 mg due volte al giorno. Se si verifica un sanguinamento clinicamente rilevante, si deve interrompere il trattamento.

Quando è necessaria una rapida inversione dell'effetto anticoagulante del dabigatran in situazioni di sanguinamento potenzialmente fatale o incontrollabile, è disponibile un antidoto specifico (idarucizumab).

Tabella 1: Fattori che aumentano il rischio di sanguinamento *

Fattori che aumentano la concentrazione plasmatica di dabigatran	Insufficienza renale moderata (Cl_{cr} 30–50 ml/min) Co-somministrazione con inibitori della glicoproteina P Basso peso corporeo (< 50 kg)
Interazioni farmacodinamiche	Acido acetilsalicilico Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) Clopidogrel Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI)
Patologie/interventi chirurgici con particolare rischio di sanguinamento	Disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti Trombocitopenia o disturbi della funzionalità delle piastrine Ulcere gastrointestinali attive Sanguinamento gastrointestinale recente Biopsia o trauma maggiore recente Sanguinamento intracranico recente Interventi chirurgici al cervello, alla colonna vertebrale o agli occhi Endocardite batterica
Altro	Età ≥ 75 anni

* Per popolazioni speciali di pazienti che necessitano di una dose ridotta, vedere il paragrafo Posologia.

Gestione perioperatoria dell'anticoagulazione¹

Interventi chirurgici e procedure interventistiche invasive

I pazienti in trattamento con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a un intervento chirurgico o a una procedura invasiva sono esposti a un aumentato rischio di sanguinamento. Pertanto, in questi casi può essere necessaria una sospensione temporanea del dabigatran etexilato.

Fase pre-operatoria

In caso di interventi chirurgici o invasivi, dabigatran etexilato deve essere sospeso almeno 24 ore prima dell'intervento.

In pazienti con aumentato rischio di sanguinamento o prima di interventi chirurgici maggiori richiedenti una completa emostasi, valutare di sospendere dabigatran etexilato 2-4 giorni prima dell'intervento.

In caso di insufficienza renale moderata (Cl_{cr} 30–50 ml/min), dabigatran deve essere sospeso 4 giorni prima di un intervento chirurgico maggiore.

Nei pazienti con insufficienza renale avanzata ($\text{Cl}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min}$) dabigatran etexilate è controindicato, ma se il paziente è comunque in terapia con dabigatran etexilate, il suo utilizzo deve essere sospeso almeno 5 giorni prima di un intervento chirurgico maggiore. Se è necessario un intervento urgente, questo deve essere rinvia possibile fino ad almeno 12 ore dopo l'ultima assunzione di dabigatran etexilate. Nei pazienti sottoposti ad ablazione transcatetere per fibrillazione atriale, il trattamento con dabigatran etexilate (150 mg due volte al giorno) non deve essere interrotto.

Anestesia spinale/anestesia epidurale/puntura lombare

Procedure come l'anestesia spinale richiedono una funzione emostatica normale. L'inserimento e la rimozione di un catetere presentano lo stesso rischio di sanguinamento. Dabigatran non può essere somministrato con un catetere spinale o epidurale in situ. Il rischio di un ematoma spinale o epidurale può aumentare in caso di puntura traumatica o ripetuta. Dopo la rimozione del catetere, devono trascorrere almeno 2 ore prima dell'assunzione della prima dose di dabigatran etexilate. Questi pazienti richiedono controlli frequenti dei sintomi neurologici e dei segni di un ematoma spinale o epidurale.

Fase post-operatoria

Il trattamento con dabigatran etexilate può essere proseguito/iniziato dopo avere raggiunto una completa emostasi.

Operazioni di emergenza o interventi urgenti

Qualora fosse necessario inattivare rapidamente l'effetto anticoagulante di dabigatran, è disponibile un antidoto specifico (Praxbind (idarucizumab)).

L'inattivazione della terapia con dabigatran etexilate espone i pazienti al rischio trombotico intrinseco alla loro patologia di base. Il trattamento con dabigatran etexilate può essere ripreso 24 ore dopo la somministrazione di Praxbind (idarucizumab), se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata.

Test di coagulazione e loro interpretazione^{1,2}

Nella terapia con dabigatran etexilate non è necessario un monitoraggio di routine della coagulazione^{3,4}. È utile, tuttavia, controllare occasionalmente il sistema di coagulazione calcolando l'aPTT nei pazienti con rischio di sanguinamento, ad esempio prima di interventi chirurgici. Un aPTT superiore a 80 secondi è associato ad un maggior rischio di sanguinamento.

In caso di sospetto sovradosaggio o in pazienti in trattamento con dabigatran etexilate che si presentano al pronto soccorso l'esecuzione di test di coagulazione può aiutare a determinare lo stato di coagulazione.

Test di coagulazione generici (aspecifici)

• Tempo di protrombina, espresso come International Normalised Ratio (INR)

Il tempo di protrombina e il valore di INR (international normalised ratio/rapporto internazionale normalizzato) sono relativamente insensibili a dabigatran, quindi non sono generalmente indicati per misurare l'attività anticoagulante di dabigatran.

• Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)

Il test del aPTT fornisce una stima approssimativa dell'inibizione della coagulazione per il dabigatran. Questo non è tuttavia adatto per una quantificazione esatta dell'effetto anticoagulante.

Test di coagulazione specifici per il dabigatran etexilate

Per la determinazione quantitativa della concentrazione plasmatica di dabigatran sono stati sviluppati diversi test⁵⁻⁸ basati sul tempo di trombina (TT).

Ad esempio:

• Tempo di trombina (TT), tempo di ecarina (ECT), tempo di trombina in campioni di plasma diluito (dTt)

Esiste una chiara correlazione tra la concentrazione plasmatica di dabigatran e il grado dell'effetto anticoagulante^{1,2}.

Un valore normale ottenuto nella misurazione del dTT indica l'assenza di un effetto anticoagulante clinicamente rilevante del dabigatran. Il tempo di trombina (TT) e il tempo di ecarina (ECT) possono fornire indicazioni utili, ma questi test non sono standardizzati.

• Temps de thrombine (TT)

Il valore effettivo misurato del tempo di trombina (TT) dipende dal coagulometro e dal lotto di trombina utilizzato per la misurazione. Si raccomanda pertanto di utilizzare il test calibrato per l'inibitore della trombina Hemoclot⁵ (test dTT) con valori di riferimento del dabigatran, per determinare la concentrazione plasmatica del dabigatran e non il tempo di trombina (TT).

• Tempo di ecarina (ECT)

Il tempo di ecarina (ECT) consente una misurazione diretta dell'effetto degli inibitori diretti della trombina.

• Tempo di trombina in campioni di plasma diluito (dTt)

La determinazione del tempo di trombina in campioni di plasma diluito (dTt) con il test calibrato per l'inibitore della trombina Hemoclot⁵ (distribuito in Germania tramite CoaChrom Diagnostica GmbH), che determina una concentrazione plasmatica di dabigatran > 200 ng/ml (circa > 65 secondi) prima dell'assunzione della dose giornaliera successiva, indica un aumento del rischio di sanguinamento¹.

Tabella 2: valori limite al livello di valle dei test di coagulazione che possono essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento (p. es. prima dell'assunzione della dose successiva).

Test (misurazione al livello di valle)	
dTT (ng/ml)	> 200
ECT (x volte maggiore del limite superiore della norma)	> 3
aPTT (x volte maggiore del limite superiore della norma)	> 2
INR	Non deve essere misurato

Avvertenza: nei primi 2-3 giorni dopo un intervento chirurgico possono essere rilevati valori erroneamente prolungati di aPTT e di ECT^{2,3}

Momento della misurazione: I parametri della coagulazione dipendono dal momento del prelievo del campione di sangue e dal momento dell'assunzione dell'ultima dose. Un campione di sangue prelevato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (livelli massimi di principio attivo) darà risultati diversi (più elevati) per tutti i parametri della coagulazione, rispetto a un campione di sangue prelevato 10-16 ore dopo l'assunzione della stessa dose (livelli minimi di principio attivo).

Ad una posologia per os di 150 mg due volte al giorno, circa 2 ore dopo l'assunzione l'aPTT mediano raggiunge al massimo quasi il doppio del valore di controllo. Dodici ore dopo l'ultima dose, l'aPTT mediano è pari a circa 1,5 volte il valore di controllo.

Posologia eccessiva^{1,2}

Per l'interpretazione dei risultati degli studi e il trattamento di sanguinamenti potenzialmente fatali si raccomanda di consultare uno specialista in emostasi o ematologia.

L'impiego di una posologia di dabigatran etexilato superiore a quella raccomandata espone il paziente ad un maggior rischio di sanguinamento. Un'eccessiva attività anticoagulante può richiedere la sospensione di dabigatran etexilato. Eventuali complicanze emorragiche rendono necessaria l'interruzione del trattamento e la ricerca del sito di sanguinamento. L'escrezione di dabigatran avviene prevalentemente per via renale, quindi è necessario mantenere una diuresi adeguata.

In funzione della situazione clinica possono essere instaurate adeguate misure terapeutiche standard, come un'emostasi chirurgica (se indicata) e la sostituzione del volume sanguigno.

Qualora fosse necessario inattivare rapidamente l'effetto anticoagulante di dabigatran, è disponibile un antidoto specifico (Praxbind (idarucizumab)).

Inoltre, è necessario valutare la somministrazione di plasma fresco congelato. Per il trattamento possono essere presi in considerazione concentrati di fattori di coagulazione (attivati o non attivati).

Il beneficio in condizioni cliniche non è dimostrato. L'efficacia dei concentrati di Fattore VII non è dimostrata. Nei casi di trombocitopenia oppure dopo l'impiego di antiaggreganti piastrinici a lunga durata di azione si deve prendere in considerazione anche la somministrazione di concentrati di piastrine. Il medico valuterà la necessità di un trattamento sintomatico.

Dabigatran è dializzabile; nell'arco di 2-3 ore circa il 60% del principio attivo viene escreto. Tuttavia, le esperienze cliniche con la dialisi in questa situazione sono limitate.

Scheda del paziente e consulenza per il paziente

Una scheda del paziente per un utilizzo sicuro da consegnare ai pazienti può essere richiesta a info@spirig-healthcare.ch. I pazienti devono essere informati di portare sempre con sé la scheda del paziente e di mostrarla agli operatori sanitari prima di ogni trattamento. I pazienti devono essere informati su segni e sintomi di sanguinamento e sulle circostanze in cui devono rivolgersi al medico.

Notifica di effetti collaterali

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online ElViS (Electronic Vigilance System).

La notifica può essere inviata anche alla Spirig HealthCare SA:

Spirig HealthCare SA, Pharmacovigilance, Industriestrasse 30, 4622 Egerkingen
Telefon: +41 62 388 85 88, Fax: +41 62 388 85 85
pharmacovigilance@spirig-healthcare.ch

Riferimenti bibliografici

1. Informazione professionale di Dabigatran Spirig HC®, www.swissmedicinfo.ch
2. van Ryn J et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127
3. Liesenfeld KH et al. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 527–537
4. Stangier J et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292–303
5. Hemoclot thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). www.coachrom.com
6. Hemosil assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). <http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany). <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>