

Σημαντικές Πληροφορίες Ελαχιστοποίησης Κινδύνου για Επαγγελματίες Υγείας **Ετεξιλική Δαβιγατράνη (Dabigatran Etexilate)**

Οδηγός για Επαγγελματίες Υγειονομικής Περίθαλψης

Οι παρούσες συστάσεις ισχύουν μόνο για τις ακόλουθες ενδείξεις:

- **Για παιδιατρική χρήση**

Ο παρών οδηγός παρέχει συστάσεις για τη χρήση της δαβιγατράνης προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας:

- Θεραπευτικές ενδείξεις
- Αντενδείξεις
- Περιεγχειρητική Διαχείριση
- Δοσολογία
- Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών με δυνητικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- Φαρμακευτικά προϊόντα που αντενδείκνυνται
- Δοκιμασίες πήξης και ερμηνεία τους
- Υπερδοσολογία
- Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών
- Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς Ετεξιλικής Δαβιγατράνης και συμβουλευτική

Ο παρών οδηγός συνταγογράφησης δεν υποκαθιστά την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Ετεξιλικής Δαβιγατράνης, την οποία μπορείτε να βρείτε στην ιστοσελίδα του Ελληνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) <https://services.eof.gr/human-search/home.xhtml>

Πίνακας Περιεχομένων

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΕΤΕΞΙΛΙΚΗΣ ΔΑΒΙΓΑΤΡΑΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ.....	3
ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ.....	3
ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	3
ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	4
ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ	5
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ	6
ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ	7
ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥΣ.....	8
ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ.....	8
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ	8

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΕΤΕΞΙΛΙΚΗΣ ΔΑΒΙΓΑΤΡΑΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ

Μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς παρέχεται στον ασθενή στη συσκευασία της Ετεξιλικής Δαβιγατράνης.

- Ο ασθενής ή ο φροντιστής του παιδιατρικού ασθενή πρέπει να λάβει οδηγίες ώστε να φέρει την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς ανά πάσα στιγμή μαζί του και να την επιδεικνύει κάθε φορά που επισκέπτεται έναν επαγγελματία υγείας.
- Ο ασθενής ή ο φροντιστής του παιδιατρικού ασθενή πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με την ανάγκη συμμόρφωσης στη θεραπεία, τα σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας και το πότε να αναζητά ιατρική βοήθεια.
- Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να συμβουλευσει τον ασθενή σχετικά με το πώς πρέπει να παίρνει το Dabigatran Etexilate/STADA, την ανάγκη να πληροφορεί τους επαγγελματίες υγείας για όλα τα φάρμακα που λαμβάνει ο ίδιος ή το παιδί του επί του παρόντος και για την ανάγκη να γνωστοποιεί στον επαγγελματία υγείας ότι ο ίδιος ή το παιδί του λαμβάνει ετεξιλική δαβιγατράνη εάν χρειαστεί να υποβληθεί σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Θεραπεία των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως την ηλικία μικρότερη των 18 ετών.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- $eGFR < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ σε παιδιατρικούς ασθενείς

- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει:
 - τρέχουσα ή πρόσφατη εξέλκωση γαστρεντερικού σωλήνα
 - παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας
 - πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης
 - πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού
 - πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία
 - γνωστούς ή πιθανολογούμενους κισσούς του οισοφάγου
 - αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες
 - αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές
- Συγχρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ.
 - μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)
 - μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κλπ)
 - παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κλπ)
 - από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη κλπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές αφορούν την αλλαγής της αντιπηκτικής αγωγής, όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα.
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη θεραπεία με τους παρακάτω ισχυρούς αναστολείς P-γλυκοπρωτεΐνης: συστηματικώς χορηγούμενη κετοконаζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή

Το Dabigatran Etexilate/Stada δεν συνιστάται:

- σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και ιστορικό θρόμβωσης.

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο (παιδιατρική ΦΘΕ):

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς με ενεργό καρκίνο.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ 75mg, 110mg, 150mg καψάκια 1-3

Για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά από αγωγή με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες. Για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά από την προηγούμενη αγωγή.

Τα καψάκια ετεξιλικής δαβιγατράνης πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές την ημέρα, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Τα καψάκια μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών ή μεγαλύτερους οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολόκληρα. Η συνιστώμενη δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης βασίζεται στο βάρος και την ηλικία του ασθενή, όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με το βάρος και την ηλικία καθώς προχωρά η θεραπεία. Για συνδυασμούς βάρους και ηλικίας που δεν παρατίθενται στον δοσολογικό πίνακα δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Πίνακας 1: Εφάπαξ και συνολικές ημερήσιες δόσεις ετεξιλικής δαβιγατράνης σε χιλιοστόγραμμα (mg) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς

Συνδυασμοί βάρους/ηλικίας		Εφάπαξ δόση σε mg	Συνολική ημερήσια δόση σε mg
Βάρος σε kg	Ηλικία σε έτη		
11 έως <13	8 έως <9	75	150
13 έως <16	8 έως <11	110	220
16 έως <21	8 έως <14	110	220
21 έως <26	8 έως <16	150	300
26 έως <31	8 έως <18	150	300
31 έως <41	8 έως <18	185	370
41 έως <51	8 έως <18	220	440
51 έως <61	8 έως <18	260	520
61 έως <71	8 έως <18	300	600
71 έως <81	8 έως <18	300	600
>81	10 έως <18	300	600

Εφάπαξ δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων από ένα καψακίων:

300 mg: δύο καψάκια των 150 mg ή τέσσερα καψάκια των 75 mg

260 mg: ένα καψάκιο των 110 mg και ένα των 150 mg ή ένα καψάκιο των 110 mg και δύο των 75 mg

220 mg: δύο καψάκια των 110 mg

185 mg: ένα καψάκιο των 75 mg και ένα των 110 mg

150 mg: ένα καψάκιο των 150 mg ή δύο καψάκια των 75 mg

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου.

ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

- Πριν από την έναρξη της αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη, πρέπει να αξιολογείται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) με τη χρήση της εξίσωσης Schwartz (η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κρεατινίνης πρέπει να ελεγχθεί από τοπικό εργαστήριο).
- Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR <50 mL/min/1,73 m² αντενδείκνυται (βλ. ενότητα Αντενδείξεις).
- Οι ασθενείς με eGFR ≥ 50 mL/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία στη δόση που ορίζεται σύμφωνα με τον παραπάνω δοσολογικό πίνακα.
- Κατά τη διάρκεια της αγωγής η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση και με τη συγχρόνηση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

ΑΛΛΑΓΗ

Αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό

Συνιστάται να αναμένετε 12 ώρες μετά την τελευταία δόση προτού αλλάξετε αγωγή από ετεξιλική δαβιγατράνη σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό.

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξιλική δαβιγατράνη

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν από το χρονικό σημείο στο οποίο θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή στο χρονικό σημείο της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)).

Αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη σε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA):

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν τη λήψη VKA 3 ημέρες πριν από τη διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης. Καθώς η ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να επηρεάσει την τιμή Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR), ο INR θα αντανάκλα καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού η ετεξιλική δαβιγατράνη έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, οι τιμές INR θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

VKA σε ετεξιλική δαβιγατράνη:

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Η ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι < 2,0.

ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ετεξιλική δαβιγατράνη 75mg, 110mg, 150mg καψάκια

Τα καψάκια ετεξιλικής δαβιγατράνης προορίζεται για από του στόματος χρήση.

- Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολύνεται η μεταφορά στο στομάχι.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην ανοίγουν τα καψάκια καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία.
- Η ετεξιλική δαβιγατράνη πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Η παρουσία παραγόντων κινδύνου για αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας απαιτεί προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι του κινδύνου. Το Dabigatran Etexilate/Stada θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του αιμορραγικού κινδύνου. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παρακάτω πίνακα) πρέπει να είναι υπό στενή κλινική παρακολούθηση για σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας ή αναιμίας, ιδιαίτερα αν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου. Μια ανεξήγητη πτώση στην αιμοσφαιρίνη και/ή στον αιματοκρίτη ή στην αρτηριακή πίεση θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση του σημείου αιμορραγίας. Όταν εμφανιστεί κλινικά αξιόλογη αιμορραγία, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί. Για περισσότερες πληροφορίες βλ. «Δοκιμασίες Πήξης και Ερμηνεία τους». Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη.

Πίνακας 4: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο*	
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα της δαβιγατράνης στο πλάσμα**	•Ισχυροί αναστολείς P-gr (βλ. ενότητα Αντενδείξεις) •Συγχωρήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα της P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και τικαγρελόρη)
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις**	•Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη •ΜΣΑΦ •SSRI ή SNRI •Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες/ καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	•Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πηκτικότητας •Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων •Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση •Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα •Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα

* Για ειδικούς πληθυσμούς ασθενών που απαιτούν μειωμένη δόση, βλέπε ενότητα Δοσολογία.

** Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

P-gr: P-γλυκοπρωτεΐνη, ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, SSRIs: Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης, SNRIs: Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης Νορεπινεφρίνης.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ

- Συγχωρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κ.λπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές είναι αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής, όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν δίνεται UFH κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή. Επίσης, θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

- Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-gr: συστηματικώς χορηγούμενη κετοконаζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδαρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης

Πίνακας 5: Φαρμακευτικά προϊόντα που δε συνιστώνται ή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας και/ή αυξημένης έκθεσης στη δαβιγατράνη.

Η ταυτόχρονη χρήση δε συνίσταται	▪ Tacrolimus
Συνίσταται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης	▪ Βεραπαμίλη ▪ Αμιωδαρόνη ▪ Κινιδίνη ▪ Κλαριθρομυκίνη ▪ Τικαγρελόρη ▪ Ποσακοναζόλη
Η ταυτόχρονη χρήση δε συνίσταται	Αναστολείς πρωτεάσης π.χ. η ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης
Συνίσταται προσοχή	Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα ▪ Με στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ▪ Κλοπιδογρέλη ▪ Ακετυλοσαλικυλικό οξύ ▪ Αντiaiμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοδιπίνη, πρασσυγρέλη, τικαγρελόρη, δεξτράνη, σουλφιντυραζόνη
Συνίσταται προσοχή	Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI)

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Εγχειρήσεις και επεμβάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν ετεξιλική δαβιγατράνη και υπόκεινται σε εγχείρηση ή επεμβατικές διαδικασίες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να απαιτούν προσωρινή διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης. Η κάθαρση της δαβιγατράνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο χρόνο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από οποιαδήποτε επεμβατική πράξη.

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

Η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει την δαβιγατράνη. Η διακοπή της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη εκθέτει τους ασθενείς στο θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους.

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

Η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Μια εγχείρηση/επέμβαση θα πρέπει να αναβάλλεται, εάν είναι δυνατόν, για τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η εγχείρηση δεν μπορεί να καθυστερήσει ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με το επείγον της επέμβασης.

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι δυνατόν, η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της ετεξιλικής δαβιγατράνης 2-4 ημέρες πριν από την εγχείρηση. Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τους κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς.

Πίνακας 6: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς.

Νεφρική λειτουργία (eGFR σε mL/min/1,73m ²)	Η ετεξιλική δαβιγατράνη να διακόπτεται πριν από την εκλεκτική εγχείρηση
>80	24 ώρες πριν
50-80	2 ημέρες πριν
<50	Αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί (βλ. Αντενδείξεις)

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιος αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση

Ο κίνδυνος των ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων μπορεί να είναι αυξημένος σε περιπτώσεις τραυματικής ή επαναλαμβανόμενης παρακέντησης και από την παρατεταμένη χρήση των επισκληρίδιων καθετήρων. Μετά την απομάκρυνση ενός καθετήρα, ένα διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών πρέπει να παρέλθει πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης της ετεξιλικής δαβιγατράνης. Για αυτούς τους ασθενείς απαιτείται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥΣ

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση.^{5,6} Η μέτρηση της σχετιζόμενης με την ετεξιλική δαβιγατράνη αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να ανιχνευθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στην ετεξιλική δαβιγατράνη παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

- Η δοκιμασία διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς υπό θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις του INR. Επομένως, δεν θα πρέπει να διεξάγονται δοκιμασίες INR.
- Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων.

Χρονικό στιγμή: Οι παράμετροι πήξης εξαρτώνται από τη χρονική στιγμή λήψης του δείγματος αίματος σε σχέση με τον χρόνο χορήγησης της προηγούμενης δόσης. Ένα δείγμα αίματος που λαμβάνεται 2 ώρες μετά τη λήψη της δαβιγατράνης (επίπεδο αιχμής) θα έχει διαφορετικά (υψηλότερα) αποτελέσματα σε όλες τις δοκιμασίες πήξης σε σύγκριση με ένα δείγμα αίματος που λαμβάνεται 10-16 ώρες (κατώτατο επίπεδο) μετά τη λήψη της ίδιας δόσης.

ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ^{4,5}

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με την ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η αιτία της αιμορραγίας (βλ. ενότητα Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών). Η υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη. Εφόσον η δαβιγατράνη αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, η δαβιγατράνη μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης· υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης σε κλινικές μελέτες. Η υπερδοσολογία με ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ^{1-3,4,7}

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδارουσιζουμάπη) δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη. Ανάλογα με την κλινική κατάσταση, θα πρέπει να δίνεται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΙΘΑΝΟΛΟΓΟΥΜΕΝΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, με την υποβολή Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/> ή απευθείας στο <https://www.kitrinikarta.gr/>

Μπορείτε επίσης να σαρώσετε μέσω του «έξυπνου» κινητού σας τον παρακάτω κωδικό QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr>, για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».



Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337.

Εναλλακτικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφέρονται στον Τοπικό Υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης στη διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου (e-mail) pharmacovigilance@pharosgr.gr.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Dabigatran etexilate/Stada 75 mg σκληρά καψάκια Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Διαθέσιμο στο www.eof.gr
2. Dabigatran etexilate/Stada 110 mg σκληρά καψάκια Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Διαθέσιμο στο www.eof.gr
3. Dabigatran etexilate/Stada 150 mg σκληρά καψάκια Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Διαθέσιμο στο www.eof.gr
4. Van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103:1116–1127.
5. Liesenfeld K-H et al. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527–537.
6. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292–303.
7. Pollack C et al. NEJM 2015; 373:511–20