

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:

- Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Κλάση $\geq$ II), υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτης.
- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες

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	6
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ	7
ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ	8
ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	10
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ	10

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΕΤΕΞΙΛΙΚΗΣ ΔΑΒΙΓΑΤΡΑΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ

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

- Ο ασθενής 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 πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με την ανάγκη συμμόρφωσης στη θεραπεία, τα σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας και το πότε να αναζητά ιατρική βοήθεια.
- Ο ασθενής πρέπει να λάβει οδηγίες σχετικά με την ανάγκη να πληροφορεί τον επαγγελματία υγείας για όλα τα φάρμακα που λαμβάνει επί του παρόντος.
- Ο ασθενής πρέπει να λάβει οδηγίες σχετικά με το πώς πρέπει να παίρνει το Dabigatran Etxilate/Stada καθώς και για την ανάγκη να γνωστοποιεί στον επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνει ετεξιλική δαβιγατράνη εάν χρειαστεί να υποβληθεί σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ 1-3

- Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Σταδίου $\geq$ II), σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση (Η ένδειξη αφορά στα καψάκια ετεξιλικής δαβιγατράνης 110mg, 150mg).
- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) καθώς και πρόληψη της υποτροπιάζουσας φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ) (Η ένδειξη αφορά στα καψάκια ετεξιλικής δαβιγατράνης 110mg, 150mg).

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ 1-3

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία Κάθαρση Κρεατινίνης [CrCL] < 30 mL/λεπτό)
- 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 κακοθών 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 ή όταν δίνεται UFH κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή.
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη θεραπεία με τους παρακάτω ισχυρούς αναστολείς Ρ-γλυκοπρωτεΐνης: συστηματικώς χορηγούμενη κετοконаζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδαρρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρη
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή

Το Dabigatran Etxilate/Stada δε συνιστάται σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και ιστορικό θρόμβωσης.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ¹⁻³

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ¹ 150 mg δύο φορές ημερησίως

Πίνακας 1

	Δοσολογική σύσταση
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)	300 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές ημερησίως
Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ, και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ, και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)	300 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα μετά από θεραπεία με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες

ΜΕΙΩΣΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΧΑΜΗΛΟΤΕΡΗ ΔΟΣΗ ΓΙΑ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ 110 mg δύο φορές ημερησίως

Πίνακας 2

Συνιστάται μείωση της δόσης	Δοσολογική σύσταση
Ασθενείς ηλικίας ≥80 ετών	Ημερήσια δόση 220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη	
Να εξετάζεται μείωση της δόσης	
Ασθενείς μεταξύ 75-80 ετών	Ημερήσια δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης των 300 mg ή 220 mg θα πρέπει να επιλέγεται με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και του κινδύνου αιμορραγίας
Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 mL/min)	
Ασθενείς με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	
Άλλοι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας	

Διάρκεια χρήσης

Πίνακας 3

Ένδειξη	Διάρκεια χρήσης
SPAF	Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια
ΕΒΦΘ/ΠΕ	Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται ύστερα από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου για αιμορραγία. Η βραχεία διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση) και η μεγαλύτερη διάρκεια θα πρέπει να βασίζεται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή σε ιδιοπαθή ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Πριν από την έναρξη της αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται υπολογίζοντας την κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Cockcroft-Gault* για να αποκλεισθούν ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή CrCL<30 mL/min)

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να εκτιμάται όταν υπάρχει υποψία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση και σε περίπτωση συγχωρήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

- Σε ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 75 ετών) ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται κατά τη διάρκεια της αγωγής με δαβιγατράνη ετεξιλική τουλάχιστον μία φορά το χρόνο.

*Εξίσωση Cockcroft-Gault

Για την κρεατινίνη σε mg/dL

$$\frac{(140 - \text{ηλικία}[\text{έτη}]) \times \text{βάρος}[\text{kg}] (\times 0.85 \text{ εάν πρόκειται για γυναίκα})}{72 \times \text{κρεατινίνη ορού} [\text{mg/dL}]}$$

Για την κρεατινίνη σε μmol/L

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{ηλικία}[\text{έτη}]) \times \text{βάρος}[\text{kg}] (\times 0.85 \text{ εάν πρόκειται για γυναίκα})}{\text{κρεατινίνη ορού} [\mu\text{mol/L}]}$$

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)

Ο χρόνος έναρξης του VKA θα πρέπει να προσαρμοστεί με βάση την CrCL όπως ακολούθως:

- CrCL $\geq$ 50 mL/min, ο VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 3 ημέρες πριν από τη διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης
- CrCL $\geq$ 30- < 50 mL/min, ο VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 2 ημέρες πριν από τη διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

Καθώς η ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να επηρεάσει την τιμή Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR), ο INR θα αντανakλά 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.

Καρδιομετατροπή (SPAF)

Οι ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη κατά την καρδιομετατροπή.

Κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή

Ο καυτηριασμός με καθετήρα μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με SPAF που λαμβάνουν αγωγή με 150 mg ετεξιλική δαβιγατράνη δις ημερησίως. Η αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη δεν είναι απαραίτητο να διακοπεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως.

Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης

SPAF ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης μπορούν να λάβουν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά αφού επιτευχθεί αιμόσταση.

Τρόπος χορήγησης

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 συμβουλευονται 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 ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ¹⁻³

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. πίνακα 4) πρέπει να είναι υπό στενή κλινική παρακολούθηση για σημεία 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. Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να αποφασίζεται από τον γιατρό, με βάση την εκτίμηση του πιθανού οφέλους και κινδύνου σε κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. παραπάνω). Η διενέργεια μιας δοκιμασίας πήξης (βλ. ενότητα Δοκιμασίες πήξης και ερμηνεία τους) μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που προκαλείται από υπερβολική έκθεση στην ετεξιλική δαβιγατράνη. Όταν αναγνωρισθεί υπερβολική έκθεση στη δαβιγατράνη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται μία δόση των 220 mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα. Όταν εμφανιστεί κλινικά σχετική αιμορραγία, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί. Σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης, διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδαρουσιζουμάμπη).¹¹

Πίνακας 4: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο*	
Φαρμακοδυναμικοί και φαρμακοκινητικοί παράγοντες	Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα της δαβιγατράνης στο πλάσμα	Μείζονες: •Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικους ασθενείς (30-50 mL/min CrCL) •Ισχυροί αναστολείς P-gr (βλ. ενότητα Αντενδείξεις) •Συγχρόνηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα της P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και τικαγρελόρη) Ελάσσονες: •Χαμηλό σωματικό βάρος (< 50 kg) σε ενήλικους ασθενείς
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	•Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσώρευσης 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.

CrCL: Κάθαρση Κρεατινίνης, P-gr: P-γλυκοπρωτεΐνη, ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, SSRI: Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης, SNRI: Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης Νορεπινεφρίνης.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ

- Συγχρηγούμενη 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-gp: 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 συνιστάται	▪ Tacrolimus
Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης	▪ Βεραπαμίλη ▪ Αμιωδαρόνη ▪ Κινιδίνη ▪ Κλαριθρομυκίνη ▪ Τικαγρελόρη ▪ Ποσακοναζόλη
Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται	Αναστολείς πρωτεάσης π.χ. η ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης
Συνιστάται προσοχή	Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα ▪ Με στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ▪ Κλοπιδογρέλη ▪ Ακετυλοσαλικυλικό οξύ ▪ Αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοδιπίνη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη, δεξτράνη, σουλφινπυραζόλη
Συνιστάται 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. Βλ. επίσης ενότητα Ειδικοί πληθυσμοί ασθενείς σε δυνητικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

Η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) στη δαβιγατράνη.¹¹ Η θεραπεία αναστροφής με δαβιγατράνη εκθέτει τους ασθενείς στο θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να ξαναρχίσει 24 ώρες μετά τη χορήγηση ιδارουσιζουμάμπης, εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

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. Για τους κανόνες διακοπής βλ. πίνακα 6.

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

Νεφρική λειτουργία (CrCL mL/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημισείας ζωής (ώρες)	Η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την εκλεκτική εγχείρηση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μείζων επέμβαση	Συνήθης κίνδυνος
≥80	~13	2 ημέρες πριν	24 ώρες πριν
≥50 - <80	~15	2-3 ημέρες πριν	1-2 ημέρες πριν
≥30 - <50	~18	4 ημέρες πριν	2-3 ημέρες πριν (> 48 ώρες)

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιο 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 ⁴

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση.^{5,6} Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας ή σε ασθενείς υπό θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη που παρουσιάζονται σε τμήματα επειγόντων περιστατικών ή πριν από χειρουργική επέμβαση, μπορεί να είναι σκόπιμη η αξιολόγηση της κατάστασης αντιπηκτικότητας. Οι διαθέσιμες δοκιμασίες περιγράφονται ακολούθως. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

- Δοκιμασία Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR)

Η δοκιμασία INR είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς υπό θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη και δεν θα πρέπει να διεξάγεται.

- Χρόνος Ενεργοποιημένης Μερικής Θρομβοπλαστίνης (aPTT)

Η δοκιμασία aPTT παρέχει μία προσεγγιστική ένδειξη της αντιπηκτικής έντασης ωστόσο δεν είναι κατάλληλη για ακριβή ποσοτικοποίηση της αντιπηκτικής δράσης.

- Χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), Χρόνος Θρομβίνης (TT), Χρόνος Πήξεως Μετρούμενος με Εκαρίνη (ECT)

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της δαβιγατράνης στο πλάσμα και στον βαθμό της αντιπηκτικής δράσης.¹⁻⁴ Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της συγκέντρωσης της δαβιγατράνης στο πλάσμα, έχουν αναπτυχθεί διάφορες βαθμονομημένες δοκιμασίες για τη δαβιγατράνη με βάση τον dTT.⁷⁻¹⁰ Μία τιμή χρόνου αραιωμένης θρομβίνης (dTT)¹⁻³ >200 ng/mL συγκέντρωσης δαβιγατράνης στο πλάσμα πριν από τη λήψη της επόμενης δόσης φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας.¹⁻³ Μια φυσιολογική μέτρηση dTT υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει κλινικά αξιολογική αντιπηκτική δράση της δαβιγατράνης. 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 δοκιμασιών.

Πίνακας 7: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση (π.χ. πριν από την επόμενη λήψη φαρμακευτικού προϊόντος) που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Παρακαλούμε σημειώστε: Κατά τις πρώτες 2-3 ημέρες μετά την επέμβαση ενδέχεται να υπάρχει μεγαλύτερη μεταβλητότητα των δοκιμασιών, επομένως τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.⁴⁻⁵

Δοκιμασία (τιμή κατώτερης συγκέντρωσης)	Ουδός
dTT [ng/mL]	> 200
ECT [x-φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο]	> 3
aPTT [x-φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο]	> 2
INR	Δεν θα πρέπει να διεξάγεται

Χρονική 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.

ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ¹⁻⁴

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με την ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η αιτία της αιμορραγίας (βλ. ενότητα Διαχείριση Αιμορραγικών Επιπλοκών). Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, οι δοκιμασίες πήξης μπορούν να βοηθήσουν να προσδιορισθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Η υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με ετεξλική 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 ετεξλική δαβιγατράνη μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ^{1-4,11}

Σε περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης (απειλητική για τη ζωή ή ανεξέλεγκτη ή για επείγουσα εγχείρηση/ επείγουσα επεμβατική πράξη), διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδαρουσιζουμάμπη). Ανάλογα με την κλινική κατάσταση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η έναρξη κατάλληλης υποστηρικτικής αγωγής, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης πρόσφατου ολικού αίματος, πρόσφατου κατεψυγμένου πλάσματος ή/και συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις όπου υπάρχει θρομβοπενία ή έχουν χρησιμοποιηθεί αντ αιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα μακράς δράσης. Τα συμπυκνώματα των παραγόντων πήξης (ενεργοποιημένα ή μη) ή ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa μπορεί να ληφθούν υπόψη. Ωστόσο, τα κλινικά δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα.

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 (email) 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. 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; 373:511–2