

ΟΔΗΓΟΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥ

Οι συστάσεις αναφέρονται μόνο στις ενδείξεις:

- Πρόληψη 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.
- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Dabigatran etexilate/Zentiva (dabigatran etexilate)

Ο παρών οδηγός παρέχει συστάσεις για τη χρήση του Dabigatran etexilate/Zentiva προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας

- Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και Συμβουλευτική
- Ενδείξεις
- Αντενδείξεις
- Δοσολογία

- Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών με δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας
- Φαρμακευτικά προϊόντα που ενέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και/ή έκθεσης σε dabigatran
- Περιεγχειρητική διαχείριση
- Δοκιμασίες πήξης και η ερμηνεία τους
- Υπερδοσολογία
- Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών

Αυτός ο οδηγός συνταγογράφου δεν υποκαθιστά την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Dabigatran etexilate/Zentiva.

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ

Μια Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς παρέχεται στον ασθενή σας στη συσκευασία του Dabigatran etexilate/Zentiva. Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την οδηγία να έχει πάντα μαζί του την Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και να την επιδεικνύει όταν επισκέπτεται έναν επαγγελματία υγείας. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τα εξής: την ανάγκη για συμμόρφωση στη θεραπεία, τα σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας και τότε πρέπει να αναζητήσει ιατρική βοήθεια, την ανάγκη να ενημερώνει τους επαγγελματίες υγείας ότι λαμβάνει dabigatran σε περίπτωση που χρειάζεται να υποβληθεί σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία, τον τρόπο λήψης dabigatran και την ανάγκη να ενημερώνει τους επαγγελματίες υγείας για όλα τα φάρμακα που λαμβάνει.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ (110mg, 150mg)

Πρόληψη:

- εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλική μαρμαρυγή (MBKM), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF), όπως:
 - προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ)
 - ηλικία ≥ 75 ετών
 - καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥHA Σταδίου $\geq II$)
 - σακχαρώδης διαβήτης
 - υπέρταση

Θεραπεία της:

- εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ)
 - πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)
- } σε ενήλικες

Πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- × Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- × Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) < 30 ml/min)
- × 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 ενδοκρανιακή αιμορραγία
- γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι 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)
 - χαμηλού 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 να διατηρηθεί ανοιχτός ένας κεντρικός φλεβικός ή αρτηριακός καθετήρας 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 αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-gr: συστηματικώς χορηγούμενη κετοконаζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδαρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης
- × Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ
ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ ΤΗ ΜΕΡΑ



	Συνιστώμενη δόση
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)	300 mg dabigatran λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

300 mg dabigatran λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα μετά από θεραπεία με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες



ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ

ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ*
ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΩΣ **ΕΝΑ ΚΑΨΑΚΙΟ ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ**
ΗΜΕΡΑ



Δοσολογικές συστάσεις	
Συνιστάται μείωση της δόσης	
Ασθενείς ηλικίας ≥80 ετών	Ημερήσια δόση 220 mg dabigatran 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	Η ημερήσια δόση του dabigatran 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	

* Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή; θεραπεία της ΕΒΦΘ και ΠΕ, και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ

Διάρκεια χρήσης

Indication	Duration of use
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. Βραχεία διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση) και μεγαλύτερη διάρκεια θα πρέπει να βασίζεται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή ιδιοπαθή ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται υπολογίζοντας την CrCL με την μέθοδο Cockcroft-Gault* **πριν την έναρξη θεραπείας με Dabigatran etexilate/Zentiva** 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 συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).
- Σε ηλικιωμένους ασθενείς (>75 ετών) ή ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται τουλάχιστον μία φορά το χρόνο.

*Τύπος Cockcroft-Gault

Για κρεατινίνη σε mg/dL

$$(140 - \text{ηλικία [έτη]}) \times \text{βάρος [kg]} \\ (\times 0.85 \text{ για γυναίκες})$$

$$72 \times \text{κρεατινίνη ορού [mg/dL]}$$

Για κρεατινίνη σε μmol/L

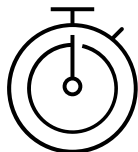
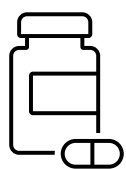
$$1.23 \times (140 - \text{ηλικία [έτη]}) \times \\ \text{βάρος [kg]} (\times 0.85 \text{ για} \\ \text{γυναίκες})$$

$$\text{κρεατινίνη ορού [μmol/L]}$$

ΑΛΛΑΓΗ

Αγωγή με Dabigatran σε παρεντερικό αντιπηκτικό

Συνιστάται να αναμένετε 12 ώρες μετά την τελευταία δόση προτού αλλάξετε αγωγή από Dabigatran etexilate/Zentiva σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό.



12 hours



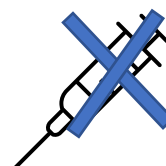
Τελευταία δόση
dabigatran

Αναμονή 12 ωρών

Έναρξη ενέσιμου αντιπηκτικού
και διακοπή dabigatran

Παρεντερικά αντιπηκτικά σε Dabigatran

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και το Dabigatran etexilate/Zentiva θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν τον χρόνο που θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)).



Προηγούμενο ενέσιμο
αντιπηκτικό

Έναρξη dabigatran 0-2 ώρες
πριν την επόμενη δόση του
ενέσιμου αντιπηκτικού που
θα έπρεπε να χορηγηθεί

Μην χορηγήσετε την επόμενη
δόση του ενέσιμου αντιπηκτικού

Αγωγή με Dabigatran σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA)

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

- CrCL ≥ 50 mL/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει **3 ημέρες** πριν τη διακοπή του dabigatran
- CrCL ≥ 30 - < 50 mL/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει **2 ημέρες** πριν τη διακοπή του dabigatran

Καθώς το Dabigatran etexilate/Zentiva μπορεί να επηρεάσει την τιμή του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR), το INR θα αντανakλά καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το Dabigatran etexilate/Zentiva έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε dabigatran

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το Dabigatran etexilate/Zentiva μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι <2,0.

Καρδιομετατροπή (SPAF)

Οι ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε θεραπεία για πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με Dabigatran etexilate/Zentiva κατά την καρδιομετατροπή.

Κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (SPAF)

Κατάλυση με καθετήρα μπορεί να διενεργηθεί σε ασθενείς σε θεραπεία με Dabigatran etexilate/Zentiva 150 mg δύο φορές την ημέρα.

Η θεραπεία με Dabigatran etexilate/Zentiva δεν χρειάζεται να διακοπεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με το Dabigatran etexilate/Zentiva 110 mg δύο φορές την ημέρα.

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 Dabigatran etexilate/Zentiva σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά αφού επιτευχθεί αιμόσταση.

Τρόπος χορήγησης

Το Dabigatran etexilate/Zentiva προορίζεται για από του στόματος χρήση.

- Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Το Dabigatran etexilate/Zentiva θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολυνθεί η μεταφορά στο στομάχι.
- Συμβουλευέτε τους ασθενείς σας να μην σπάνε, μασάνε ή αδειάζουν τα σφαιρίδια από το καψάκιο, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Το Dabigatran etexilate/Zentiva θα πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών με δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας

Η παρουσία παραγόντων κινδύνου για αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας απαιτεί προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι του κινδύνου. Το Dabigatran etexilate/Zentiva θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του αιμορραγικού κινδύνου.

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. πίνακα 1) πρέπει να είναι υπό στενή κλινική παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας ή αναιμίας, ιδιαίτερα εάν συνυπάρχουν 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. παράγραφο Δοκιμασίες πήξης και ερμηνεία τους) μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας προκαλούμενο από υπερβολική έκθεση στο Dabigatran etexilate/Zentiva.

Όταν αναγνωρισθεί υπερβολική έκθεση στο Dabigatran etexilate/Zentiva σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται δόση των 220 mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα. Όταν συμβεί κλινικά σχετική αιμορραγία, η αγωγή πρέπει να διακοπεί.

Σε καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του Dabigatran etexilate/Zentiva, διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη.

Πίνακας 1*: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	Ηλικία ≥75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	Μείζονες: - Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (30 – 50 mL/min CrCL[†]) - Συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων P-gr[†] (βλ. παράγραφο Αντενδείξεις) - Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και τικαγρελόρη) Ελάσσονες: - Χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg)
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη - ΜΣΑΦ - SSRIs ή SNRIs[‡] - 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, δείτε την παράγραφο Δοσολογία

† CrCL: Κάθαρση κρεατινίνης; P-gr: P-γλυκοπρωτεΐνη

‡ SSRIs: Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, SNRIs: Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης - νορεπινεφρίνης

Φαρμακευτικά προϊόντα που ενέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και/ή έκθεσης σε dabigatran

Αντενδείκνυνται:

- Αντιπηκτικά όπως Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH), Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη, κ.λπ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη, δεσιρουδίνη), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων (αλλαγή αντιπηκτικής αγωγής, χορήγηση UFH για διατήρηση ανοιχτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή). Επίσης, θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

- Ισχυροί αναστολείς P-gr: κετονοκαζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδρόνη, συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης

Δεν συνιστώνται:

- Τακρόλιμους
- Αναστολείς πρωτεάσης που αναστέλλουν την P-gp, π.χ. ριτοναβίρη

Συστάσεις προσοχής:

- Βεραπαμίλη
- Αμιωδαρόνη
- Κλαριθρομυκίνη
- Κινιδίνη
- Τικαγρελόρη
- Ποσακοναζόλη

Χορήγηση dabigatran μόνο όταν το όφελος υπερτερεί του αιμορραγικού κινδύνου:

- ΜΣΑΦ
- Κλοπιδογρέλη
- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ
- Αντιαιμοπεταλιακά, όπως ανταγωνιστές υποδοχέων GP IIb/IIIa, τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη, δεξτράνη, σουλφινπυραζόνη
- Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)
- Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Εγχείρηση και επεμβάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν Dabigatran etexilate/Zentiva και υπόκεινται σε εγχείρηση ή επεμβατικές μεθόδους βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να χρειάζονται προσωρινή διακοπή του Dabigatran etexilate/Zentiva.

Η κάθαρση του Dabigatran etexilate/Zentiva σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο χρόνο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από οποιαδήποτε επεμβατική πράξη. Παρακαλείσθε να δείτε επίσης την παράγραφο «ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΥΨΗΛΟΤΕΡΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ» που βρίσκεται παραπάνω.

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

Το Dabigatran etexilate/Zentiva θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντπηκτικής δράσης διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη στο Dabigatran etexilate/Zentiva.

Η θεραπεία αναστροφής του Dabigatran etexilate/Zentiva εκθέτει τους ασθενείς στο θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Η θεραπεία με Dabigatran etexilate/Zentiva μπορεί να ξαναρχίσει 24 ώρες μετά τη χορήγηση της ιδαρουσιζουμάμπης, εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

Το Dabigatran etexilate/Zentiva θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Μια εγχείρηση/επέμβαση θα πρέπει να καθυστερείται, εάν είναι δυνατόν, 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, το Dabigatran etexilate/Zentiva 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 του Dabigatran etexilate/Zentiva 2-4 ημέρες πριν την εγχείρηση. Για τους κανόνες διακοπής δείτε τον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις

Νεφρική λειτουργία (CrCL σε mL/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Το Dabigatran etexilate/Zentiva θα πρέπει να διακόπτεται πριν 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/επισκληρίδιος αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση

Διαδικασίες όπως η αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση μπορεί να χρειάζονται πλήρη αιμοστατική λειτουργία. 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 τη χορήγηση της πρώτης δόσης του Dabigatran etexilate/Zentiva. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ Η ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥΣ

Η αγωγή με Dabigatran etexilate/Zentiva δεν απαιτεί τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας ή σε ασθενείς υπό θεραπεία με Dabigatran etexilate/Zentiva που προσέρχονται στα επείγοντα ή πριν από χειρουργική επέμβαση, μπορεί να είναι χρήσιμο να αξιολογηθεί η κατάσταση της πήξης. Οι διαθέσιμες μέθοδοι ελέγχου περιγράφονται παρακάτω. Για περισσότερες λεπτομέρειες, παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

- **Διεθνής κανονικοποιημένος λόγος (INR)**

Η δοκιμασία INR είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε Dabigatran etexilate/Zentiva και δεν θα πρέπει να διεξάγεται.

- **Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)**

Η δοκιμασία aPTT παρέχει μια προσεγγιστική ένδειξη της αντιπηκτικής κατάστασης αλλά δεν είναι κατάλληλη για την ακριβή ποσοτικοποίηση της αντιπηκτικής δράσης.

- **Χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), Χρόνος θρομβίνης (TT), χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT)**

Υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του Dabigatran etexilate/Zentiva στο πλάσμα και του βαθμού αντιπηκτικής δράσης. Για την ποσοτική μέτρηση των συγκεντρώσεων του Dabigatran etexilate/Zentiva στο πλάσμα έχουν αναπτυχθεί αρκετές δοκιμασίες βαθμονομημένες με βάση τον dTT. Μια αραιωμένη μέτρηση TT (dTT) συγκέντρωσης **>200 ng/mL Dabigatran etexilate/Zentiva στο πλάσμα πριν από την επόμενη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος** μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Μια φυσιολογική μέτρηση dTT υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει κλινικά σχετική αντιπηκτική δράση του Dabigatran etexilate/Zentiva. Οι dTT, ECT και aPTT μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων.

Πίνακας 3: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση (δηλαδή πριν από την επόμενη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος) που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Παρακαλούμε λάβετε υπόψιν σας ότι κατά τις πρώτες 2-3 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ενδέχεται να υπάρχει μεγαλύτερη διακύμανση μεταξύ των εξετάσεων, επομένως τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

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

Χρονικό σημείο: Οι παράμετροι αντιπηκτικής δράσης εξαρτώνται από τη χρονική στιγμή λήψης του δείγματος αίματος καθώς και από το πότε χορηγήθηκε η τελευταία δόση. Ένα δείγμα αίματος που λαμβάνεται 2 ώρες μετά την λήψη του Dabigatran etexilate/Zentiva (~μέγιστο επίπεδο) θα έχει διαφορετικά (υψηλότερα) αποτελέσματα σε όλες τις δοκιμασίες πήξης σε σύγκριση με ένα δείγμα αίματος που λαμβάνεται 10-16 ώρες (ελάχιστο επίπεδο) μετά την λήψη της ίδιας δόσης.

ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, δοκιμασίες πήξης μπορούν να βοηθήσουν να προσδιορισθεί ένας κίνδυνος αιμορραγίας. Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με Dabigatran etexilate/Zentiva. Εφόσον το Dabigatran etexilate/Zentiva αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, το Dabigatran etexilate/Zentiva μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης από τις κλινικές μελέτες. Η υπερδοσολογία με Dabigatran etexilate/Zentiva μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία. Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί (βλ. παράγραφο Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών).

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

Σε περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του Dabigatran etexilate/Zentiva (απειλητική για τη ζωή ή ανεξέλεγκτη αιμορραγία ή για επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις) διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη. Ανάλογα με την κλινική κατάσταση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος. Επίσης μπορεί να ληφθεί υπόψη η χρήση πρόσφατου ολικού αίματος, πρόσφατου κατεψυγμένου πλάσματος και/ή συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις όπου υπάρχει θρομβοπενία ή έχουν χρησιμοποιηθεί αντιαιμοπεταλιακά 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.

Πρόσκληση για αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν **Dabigatran etexilate/Zentiva**. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχωρήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του **Dabigatran etexilate/Zentiva** αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/> ή απευθείας <http://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 στην Τοπική Υπεύθυνη Φαρμακοεπαγρύπνησης :

Τηλ: +30 210 65 61 435

Email: safety@pharmassist-cro.com