

Θέματα ασφάλειας & φαρμακοεπαγρύπνησης ασθενούς

Gribero

75 mg, 110 mg και 150 mg

Σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο Οδηγού Συνταγογράφου Ιατρού

Δραστική(ές) ουσία(ες) (INN ή κοινή ονομασία):	Dabigatran etexilate mesilate
Σχετικό(ά) προϊόν(τα) (εμπορική(ές) ονομασία(ες)):	Gribero 75mg, 110 mg και 150 mg, Σκληρά καψάκια
Κατάσταση εγγράφου:	Τελική
Αριθμός έκδοσης ισχύοντος ΣΔΚ:	1.4
Αριθμός έκδοσης Οδηγού:	1.4
Ημερομηνία έγκρισης ΕΟΦ:	Μάιος 2025

Ιδιοκτησία της Sandoz

Εμπιστευτικό

Απαγορεύεται η χρήση, γνωστοποίηση, δημοσίευση ή με άλλο τρόπο αποκάλυψη του παρόντος χωρίς τη συναίνεση της εταιρείας

ΟΔΗΓΟΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥ ΙΑΤΡΟΥ
Gribero 75 mg, 110 mg και 150 mg Σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate mesilate

Οι υποδείξεις αναφέρονται μόνο στις ενδείξεις:

- Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (SPAF) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA Σταδίου $\geq$ II), σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση (110mg, 150mg)
- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ) (110mg, 150mg).
- Πρωτογενής πρόληψη φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος (75mg, 110mg)
- Θεραπεία ΦΘΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από την ηλικία των 8 ετών ή λιγότερο από 18 ετών (75mg, 110mg, 150mg)

Ο παρών οδηγός δίδει υποδείξεις για τη χρήση του Gribero ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας:

- Ενδείξεις
- Αντενδείξεις
- Περιεγχειρητική διαχείριση
- Δοσολογία
- Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών σε δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας
- Δοκιμασίες πήξης και ερμηνεία τους
- Υπερδοσολογία
- Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών
- Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς για το Gribero και Συμβουλευτική

Ο παρών οδηγός συνταγογράφου ιατρού δεν υποκαθιστά τις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών Προϊόντος (Π.Χ.Π.) του Gribero^{1,2,3}. Διαβάστε προσεκτικά τις Π.Χ.Π. Οι Π.Χ.Π είναι διαθέσιμες και στην ιστοσελίδα του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων στον ακόλουθο σύνδεσμο: <https://services.eof.gr/human-search /home.xhtml> ή με σάρωση του παρακάτω κωδικού QR



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

• Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς για το Gribero και Συμβουλευτική	3
• Ενδείξεις	3
• Αντενδείξεις.....	3
• Δοσολογία.....	5
• Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών σε δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας	18
• Περιεγχειρητική διαχείριση.....	20
• Δοκιμασίες πήξης και ερμηνεία τους	22
• Υπερδοσολογία	24
• Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών.....	24

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΤΟ Gribero ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ

Στη συσκευασία του προϊόντος Gribero παρέχεται μία κάρτα προειδοποίησης ασθενούς για τον ασθενή σας. Ο ασθενής ή ο φροντιστής παιδιατρικού ασθενούς θα πρέπει να λάβει την οδηγία να φέρει πάντα μαζί του την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και να τη δείχνει κατά τις επισκέψεις σε επαγγελματίες υγείας. Ο ασθενής ή ο φροντιστής παιδιατρικού ασθενούς θα πρέπει να λάβει συμβουλευτική σχετικά με την ανάγκη για συμμόρφωση και τα σημεία αιμορραγίας και τις περιστάσεις στις οποίες θα πρέπει να αναζητήσει ιατρική φροντίδα. Επίσης, θα πρέπει να λάβει συμβουλευτική σχετικά με: α) την ανάγκη να ενημερώνει τους επαγγελματίες υγείας για όλα τα φάρμακα που λαμβάνει, β) την ανάγκη να ενημερώνει τους επαγγελματίες υγείας ότι λαμβάνει dabigatran σε περίπτωση που χρειάζεται να υποβληθεί σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία, γ) το πώς να λαμβάνει dabigatran.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ^{1,2}

- Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF), 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)
- Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος (pVTEp).
- Θεραπεία ΦΘΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από την ηλικία των 8 ετών έως κάτω των 18 ετών



ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ^{1,2}

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] <30 mL/λεπτό) σε ενήλικες ασθενείς: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) <50 mL/λεπτό/1,73m² σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής:
 - Τρέχουσα ή πρόσφατη εξέλκωση γαστρεντερικού σωλήνα
 - Παρουσία κακώθων νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας
 - Πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης
 - Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού
 - Πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία
 - Γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι του οισοφάγου
 - Αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες
 - Αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές.
- Συγχωρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ.
 - Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)
 - Ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κλπ.)

- Παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κλπ.)
 - Από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, rivaroxaban, apixaban κλπ.).
- 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.
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
 - Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-gp: συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδαρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης
 - Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή

 Δοσολογία για την ένδειξη SPAF και τη θεραπεία και πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ σε ενήλικες¹



ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ¹

**150 mg
dabigatran
etexilate mesilate**
Δύο φορές την ημέρα

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



Θεραπεία με
παρεντερικό
αντιπηκτικό



Διακοπή μετά
από ≥5 ημέρες



Έναρξη
dabigatran
etexilate mesilate



ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ

ΧΑΜΗΛΟΤΕΡΗ ΔΟΣΗ ΓΙΑ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ*²

**110 mg
dabigatran
etexilate mesilate**

Δύο φορές την ημέρα

Δοσολογική σύσταση	
Συνιστάται μείωση της δόσης	
Ασθενείς ηλικίας ≥ 80 ετών	Ημερήσια δόση 220 mg Gribero 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 Gribero 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/λεπτό)	
Ασθενείς με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	
Άλλοι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας	

**Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου στην κολπική μαρμαρυγή, θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ*

Διάρκεια χρήσης

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. 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.

 Δοσολογία για την ένδειξη πρωτογενούς πρόληψης ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος^{1,2}

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ²

220 mg
dabigatran
etexilate mesilate

Λήψη 2 καψακίων των

110 mg μία φορά την ημέρα

	Έναρξη της θεραπείας κατά την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης 1-4 ώρες μετά το πέρας της χειρουργικής επέμβασης	Δόση συντήρησης που ξεκινά την πρώτη ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση	Διάρκεια της δόσης συντήρησης
Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος	Ένα καψάκιο των 110 mg Gribero	220 mg Gribero μία φορά την ημέρα χορηγούμενα ως 2 καψάκια των 110 mg	10 ημέρες
Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου			28-35 ημέρες

Παρακαλούμε σημειώστε: Σε περίπτωση που δεν έχει διασφαλιστεί η αιμόσταση στη μετεγχειρητική φάση, θα πρέπει να καθυστερήσει η έναρξη της θεραπείας. Σε περίπτωση που η θεραπεία δεν έχει ξεκινήσει την ημέρα του χειρουργείου, η θεραπεία θα πρέπει στη συνέχεια να ξεκινήσει με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα.



ΧΑΜΗΛΟΤΕΡΗ ΔΟΣΗ ΓΙΑ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ*3

**150 mg
dabigatran
etexilate mesilate**

**Λήψη 2 καψακίων των
75 mg μία φορά την
ημέρα**

	Έναρξη θεραπείας κατά την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης 1-4 ώρες μετά το πέρασμα της χειρουργικής επέμβασης	Δόση συντήρησης που ξεκινά την πρώτη ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση	Διάρκεια της δόσης συντήρησης
Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] 30-50 mL/λεπτό)	Ένα καψάκιο των 75 mg Gribero	150 mg Gribero μία φορά την ημέρα χορηγούμενα ως 2 καψάκια των 75 mg	10 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος) ή 28-35 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου)
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη			
Ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω			

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και ταυτόχρονη αγωγή με βεραπαμίλη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του Gribero σε 75 mg μία φορά την ημέρα.

Δοσολογία για την ένδειξη ΦΘΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από την ηλικία των 8 ετών έως κάτω των 18 ετών^{1,2}

Τα καψάκια Gribero μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας 8 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας, τα οποία είναι σε θέση να καταπιούν τα καψάκια ολόκληρα σύμφωνα με τον ακόλουθο αλγόριθμο δοσολογίας. Ο αλγόριθμος δοσολογίας παρέχει τις εφάπαξ δόσεις, που πρέπει να χορηγούνται 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.

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 την προηγούμενη αγωγή.

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΒΑΣΕΙ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΒΑΡΟΥΣ²

Ηλικία σε έτη

	8 έως <9	9 έως <10	10 έως <11	11 έως <12	12 έως <13	13 έως <14	14 έως <15	15 έως <16	16 έως <17	17 έως <18								
>81			300 mg ως δύο καψάκια των 150 mg ή τέσσερα καψάκια των 75 mg															
71 έως <81																		
61 έως <71																		
51 έως <61	260 mg ως ένα καψάκιο των 110 mg συν ένα καψάκιο των 150 mg ή ένα καψάκιο των 110 mg συν δύο καψάκια των 75 mg																	
41 έως <51	220 mg ως δύο καψάκια των 110 mg																	
31 έως <41	185 mg ως ένα καψάκιο των 75 mg συν ένα καψάκιο των 110 mg																	
26 έως <31	150 mg ως ένα καψάκιο των 150 mg ή δύο καψάκια των 75 mg																	
21 έως <26																		
16 έως <21	Ένα καψάκιο των 110 mg																	
13 έως <16																		
11 έως <13	Ένα καψάκιο των 75 mg																	

 Σημαίνει ότι δεν μπορούν να παρασχεθούν συστάσεις δοσολογίας.



ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται υπολογίζοντας την κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) με τη μέθοδο Cockcroft-Gault* πριν την έναρξη της θεραπείας με Gribero προκειμένου να αποκλειστούν ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλ., CrCL <30 mL/λεπτό)
- 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 τον χρόνο ή πιο συχνά όπως απαιτείται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση και σε περίπτωση συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων)

Εξίσωση Cockcroft-Gault:

Για την κρεατινίνη σε mg/dL:

$$(140 - \text{ηλικία [σε έτη]}) \times \text{βάρους (kg)} \times 0,85 \text{ για τις γυναίκες} / \{72 \times \text{κρεατινίνη ορού [mg/dL]}\}$$

Για την κρεατινίνη σε μmol/l:

$$1,23 \times (140 - \text{ηλικία [σε έτη]}) \times \text{βάρους (kg)} \times 0,85 \text{ για τις γυναίκες} / \text{κρεατινίνη ορού [μmol/l]}$$



ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Πριν την έναρξη της θεραπείας με Gribero, ο eGFR θα πρέπει να αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας τον τύπο Schwartz (η μέθοδος που χρησιμοποιείται θα πρέπει να ελεγχθεί στο τοπικό εργαστήριο)
- Η θεραπεία με Gribero 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 θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με τη δόση σύμφωνα με τον αλγόριθμο (βλ. Δοσολογία).
- 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, συγχορήγηση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

Εξίσωση Schwartz:

Για GFR σε mL/min/1.73m²:

$$0,55 \times \text{ύψος (cm)} / \text{κρεατινίνη ορού (mg/dL)}$$



ΜΕΤΑΒΑΣΗ για την ένδειξη SPAF και τη θεραπεία και πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ

Από Gribero σε παρεντερικό αντιπηκτικό

Συνιστάται να αναμένετε 12 ώρες για την ένδειξη της SPAF και τη θεραπεία και την πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ μετά την τελευταία δόση πριν τη μετάβαση από Gribero σε παρεντερικό αντιπηκτικό.



Τελευταία δόση
dabigatran etexilate
mesilate



Αναμένετε
12 ώρες



Έναρξη ενέσιμου
αντιπηκτικού και διακοπή
dabigatran etexilate mesilate

Από παρεντερικά αντιπηκτικά σε Gribero

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και το Gribero 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 etexilate
mesilate 0-2 ώρες πριν την
επόμενη δόση του ενέσιμου
αντιπηκτικού

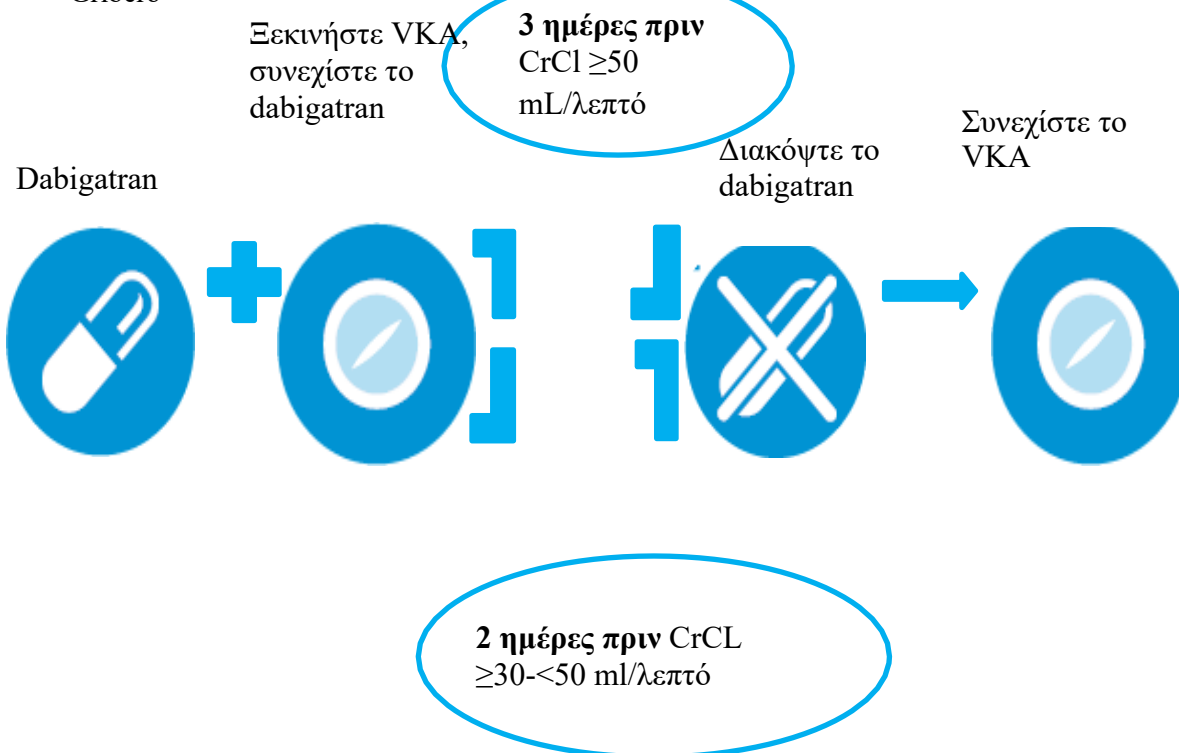


Μη δώσετε τη δόση του
ενέσιμου αντιπηκτικού που
πρόκειται να χορηγηθεί

Από Gribero σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA)

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

- CrCL ≥ 50 ml/λεπτό, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 3 ημέρες πριν τη διακοπή του Gribero
- CrCL ≥ 30 -<50 ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 2 ημέρες πριν τη διακοπή του Gribero



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

Από VKA σε Gribero για την ένδειξη SPAF και τη θεραπεία και πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ

Ο VKA θα πρέπει να διακοπεί. Το Gribero μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι $< 2,0$.





METABAΣH για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Από Gribero σε παρεντερικό αντιπηκτικό

Συνιστάται να αναμένετε 24 ώρες για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης 24 ωρών των ΦΘΕ μετά από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος μετά την τελευταία δόση πριν από τη μετάβαση από Gribero σε παρεντερικό αντιπηκτικό.



Τελευταία δόση
dabigatran
etexilate mesilate



Αναμένετε
24 ώρες



Έναρξη ενέσιμου αντιπηκτικού
και διακοπή dabigatran etexilate

Από παρεντερικά αντιπηκτικά σε Gribero

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και το Gribero 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 etexilate
mesilate 0-2 ώρες πριν την
επόμενη δόση του ενέσιμου
αντιπηκτικού



Μη δώσετε τη δόση του
ενέσιμου αντιπηκτικού που
πρόκειται να χορηγηθεί

Καρδιομετατροπή (SPAF)

Οι ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη εγκεφαλικού και συστηματικής εμβολής μπορούν να παραμείνουν στο Gribero ενώ υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

Κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (SPAF)

Η κατάλυση με καθετήρα μπορεί να διεξαχθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Gribero 150 mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία με Gribero δεν χρειάζεται να διακοπεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με Gribero 110 mg δύο φορές την ημέρα.

Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (SPAF)

Οι ασθενείς με SPAF με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με Gribero σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά μετά την επίτευξη αιμόστασης.



ΜΕΤΑΒΑΣΗ για την ένδειξη θεραπείας ΦΘΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από την ηλικία των 8 ετών έως λιγότερο από 18 ετών

Από Gribero σε παρεντερικό αντιπηκτικό

Συνιστάται να αναμένετε 12 ώρες πριν τη μετάβαση από Gribero σε παρεντερικό αντιπηκτικό.



Τελευταία δόση
dabigatran etexilate
mesilate

Αναμένετε
12 ώρες

Εναρξη ενέσιμου αντιπηκτικού και
διακοπή dabigatran etexilate

Από παρεντερικά αντιπηκτικά σε Gribero

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και το Gribero 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

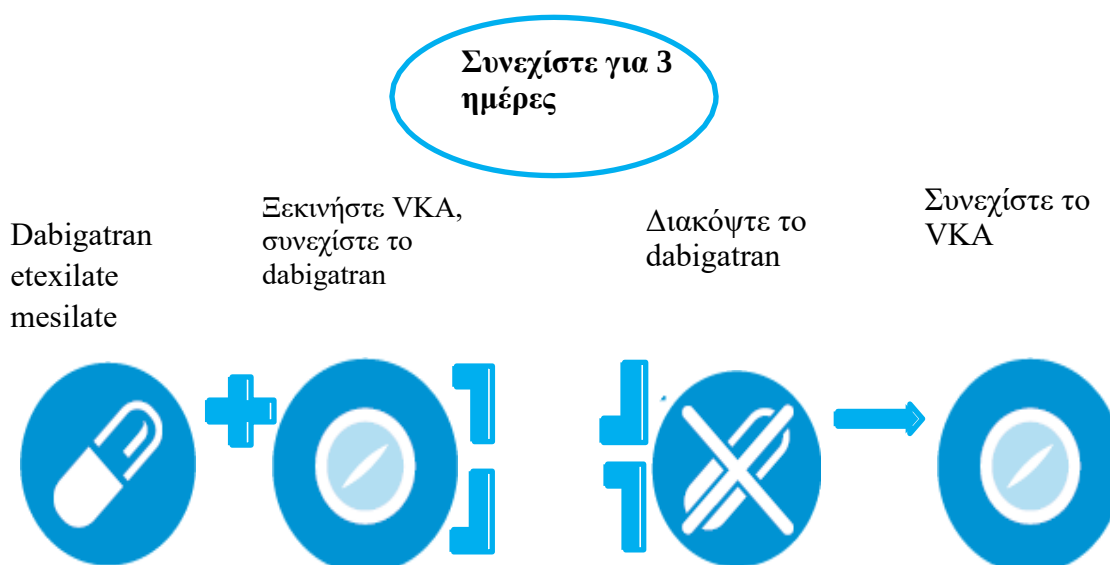
Έναρξη dabigatran etexilate
mesilate 0-2 ώρες πριν την
επόμενη δόση του ενέσιμου
αντιπηκτικού

Μη δώσετε τη δόση του
ενέσιμου αντιπηκτικού
που πρόκειται να
χορηγηθεί

Από Gribero σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA)

Οι ασθενείς με $eGFR \geq 50$ ml/λεπτό/1,73m², θα πρέπει να ξεκινήσουν το VKA 3 ημέρες πριν τη διακοπή του Gribero.

- Οι ασθενείς με $eGFR < 50$ ml/λεπτό/1,73m² δεν έχουν μελετηθεί. Δεν μπορεί να παρασχεθεί σύσταση για μετάβαση σε VKA.



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

Από VKA σε Gribero

Ο VKA θα πρέπει να διακοπεί. Το Gribero μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι $<2,0$.

**Μέθοδος χορήγησης**

Το Gribero είναι για χρήση από του στόματος.

- Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Τα καψάκια Gribero θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολύνεται η μεταφορά στο στομάχι.
- Συμβουλευέτε τους ασθενείς σας να μην σπάνε, μασάνε ή αδειάζουν τα κοκκία από το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.



ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΥΨΗΛΟΤΕΡΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ^{1,2}

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

Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε Πίνακα 1) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας ή αναιμίας, ιδιαίτερα σε περίπτωση συνδυασμού παραγόντων κινδύνου. Μία ανεξήγητη πτώση στην αιμοσφαιρίνη και/ή στον αιματοκρίτη ή στην αρτηριακή πίεση θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση του σημείου αιμορραγίας. Θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα γίνει προσαρμογή της δόσης κατά την κρίση του ιατρού, μετά από την εκτίμηση του δυνητικού οφέλους και κινδύνου για τον ασθενή (βλέπε παραπάνω). Μία δοκιμασία πήξης (βλέπε ενότητα για τις Δοκιμασίες πήξης και την ερμηνεία τους) μπορεί να βοηθήσει τον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που οφείλεται σε εκσεσημασμένη έκθεση σε dabigatran etexilate mesilate. Όταν αναγνωριστεί εκσεσημασμένη έκθεση σε dabigatran etexilate mesilate σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται να χορηγηθεί δόση των 220 mg ως καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα. Όταν προκύψει κλινικά σημαντική αιμορραγία, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί και, κατά την κρίση του θεράποντος, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κατάσταση όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

Για καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή ή μη ελεγχόμενης αιμορραγίας, όταν απαιτείται η ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής επίδρασης του dabigatran, υπάρχει διαθέσιμος ο ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδιαιρισουμάμπη) για ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής δεν έχουν εδραιωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοδιάλυση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran etexilate mesilate.

Για ενήλικες ασθενείς, φρέσκο ολικό αίμα ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, συμπυκνώματα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένο ή μη ενεργοποιημένο), ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (περιορισμένα δεδομένα) ή συμπυκνώματα αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις θρομβοπενίας ή όταν έχουν χρησιμοποιηθεί αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα μακράς δράσης, είναι άλλες πιθανές επιλογές.

Πίνακας 1*: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας

	Ενήλικες ασθενείς	Παιδιατρικοί ασθενείς
Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	Ηλικία ≥75 ετών	
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	Μείζονες: - Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 ml/λεπτό) [†] - Συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή με ισχυρό αναστολέα P-gp[†] (βλέπε ενότητα Αντενδείξεις) - Συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή με ήπιο έως μέτριο	- Ισχυροί αναστολείς P-gp[†] (βλέπε ενότητα Αντενδείξεις) - Συγχορήγηση με ήπιο έως μέτριο αναστολέα P-gp (π.χ., αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη, και τικαγρελόρη) - Η ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς P-gp δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς αλλά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας

	αναστολέα P-gr (π.χ., αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και τικαγρελόρη) Ελάσσονες: Χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) σε ενήλικες ασθενείς	
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως η κλοπιδογρέλη - Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) - SSRI ή SNRI[#] - Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση	- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως η κλοπιδογρέλη - ΜΣΑΦ - SSRI ή SNRI[#] - Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες/χειρισμοί με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	- Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πηκτικότητας - Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων - Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση - Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα - Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα	- Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πηκτικότητας - Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων - Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση - Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα - Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα

* Για ειδικούς πληθυσμούς ασθενών που χρήζουν μειωμένης δόσης, βλέπε ενότητα Δοσολογία.

[†] CrCL: κάθαρση κρεατινίνης, P-gr: P-γλυκοπρωτεΐνη,

[#] SSRI: εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, SNRIs: αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα. Σε αυτούς τους ασθενείς, το dabigatran etexilate μπορεί να χορηγείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί των αιμορραγικών κινδύνων.

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

Αντενδείκνυνται:

-Αντιπηκτικά όπως Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH), Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κτλ), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη, δεσιρουδίνη), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη κτλ) 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, δρονεδαρόνη, 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, τικλοδιπίνη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη, δεξτράνη, σουλφινπυραζόνη
- Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)
- Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.



ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Εγχείρηση και επεμβάσεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Gribero και υποβάλλονται σε εγχείρηση ή επεμβατικές διαδικασίες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να χρήζουν προσωρινής διακοπής του Gribero.

Η κάθαρση του dabigatran σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο χρόνο. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν πριν από οποιαδήποτε επεμβατική διαδικασία.

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες διαδικασίες

Το Gribero θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδارουσιζουμάμπη¹⁰ για χρήση στους ενήλικες. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής δεν έχουν εδραιωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοδιάλυση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran etexilate mesilate.

Η θεραπεία αναστροφής με dabigatran εκθέτει τους ασθενείς στον θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Η θεραπεία με dabigatran etexilate mesilate μπορεί να ξαναρχίσει 24 ώρες μετά τη χορήγηση της ιδارουσιζουμάμπης, εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

Το Gribero θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Μία εγχείρηση/επέμβαση θα πρέπει να καθυστερείται εάν είναι δυνατόν τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Σε περίπτωση που 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 (για την καρδιομετατροπή βλέπε παραπάνω).

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι εφικτό, το Gribero θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες. Σε ενήλικες ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση, όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Gribero 2–4 ημέρες πριν την εγχείρηση. Για τους κανόνες διακοπής βλέπε Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες για ενήλικες ασθενείς			
Ενήλικοι ασθενείς			
Νεφρική λειτουργία (CrCL mL/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Το Gribero θα πρέπει να διακόπτεται πριν την εκλεκτική εγχείρηση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μείζων επέμβαση	Τυπικός 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)
Παιδιατρικοί ασθενείς			
Νεφρική λειτουργία (eGFR σε mL/min/1,73 m ²)		Το Gribero θα πρέπει να διακόπτεται πριν την εκλεκτική εγχείρηση	
>80		24 ώρες πριν	
50-80		2 ημέρες πριν	
<50		Οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν μελετηθεί (βλέπε ενότητα Αντενδείξεις)	

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιος αναισθησία/οσφρονωτιαία 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, θα πρέπει να παρέλθει χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης του Gribero. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων.



ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥΣ⁴

Η αγωγή με Gribero δεν χρήζει κλινικής παρακολούθησης ρουτίνας.^{5,6} Σε περιπτώσεις υποψίας υπερδοσολογίας ή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Gribero που προσέρχονται σε τμήματα επειγόντων περιστατικών ή πριν από χειρουργική επέμβαση, προτείνεται η εκτίμηση της κατάστασης αντιπηξίας.

- **Διεθνής Κανονικοποιημένος Λόγος (INR)**

Η δοκιμασία Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς υπό Gribero και δεν θα πρέπει να διεξάγεται.

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

Η δοκιμασία aPTT παρέχει μία προσεγγιστική ένδειξη της κατάστασης αντιπηξίας 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 καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος του dabigatran και στον βαθμό της αντιπηκτικής δράσης.¹⁻⁴ Για τον ποσοτικό προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα έχουν αναπτυχθεί διάφορες σταθμισμένες δοκιμασίες με βάση τον dTT.⁶⁻⁹ Μια μέτρηση χρόνου αραιωμένης θρομβίνης ^{1,2} (dTT) >200 ng/ml συγκέντρωσης dabigatran στο πλάσμα για την ένδειξη SPAF και τη θεραπεία και πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ και >67 ng/ml συγκέντρωσης dabigatran στο πλάσμα για την ένδειξη πρωτογενούς πρόληψης ΦΘΕ μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση πλήρους αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος πριν την επόμενη λήψη φαρμάκου μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας.^{1,2} Μια φυσιολογική μέτρηση dTT υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει κλινικά σχετική αντιπηκτική δράση του dabigatran. Οι δοκιμασίες aPTT, dTT και ECT μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, ωστόσο οι δοκιμασίες δεν είναι σταθμισμένες. Σε κλινικές δοκιμές με παιδιατρικούς ασθενείς, η αντιπηκτική δραστηριότητα έχει αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας τον χρόνο αραιωμένης θρομβίνης (dTT). Αυτή είναι επίσης η προτιμώμενη μέθοδος.

- **Ελάχιστες οριακές τιμές της δοκιμασίας πήξης**

Ελάχιστες οριακές τιμές της δοκιμασίας πήξης (δηλ. πριν την επόμενη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος) μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (Πίνακας 3). Σημείωση: τις πρώτες 2–3 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση μπορεί να υπάρχει υψηλότερη μεταβλητότητα στη δοκιμασία, επομένως τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή.^{3,4}

Ελάχιστες οριακές τιμές της δοκιμασίας πήξης για παιδιατρικούς ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας δεν είναι γνωστές.

Πίνακας 3: Ελάχιστες οριακές τιμές της δοκιμασίας πήξης που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας στους ενήλικες

Δοκιμασία (τιμή κατώτερης συγκέντρωσης)	Ένδειξη SPAF και θεραπεία και πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ	Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος
dTT [ng/mL]	>200	>67
ECT [x φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>3	Απουσία δεδομένων*

aPTT [x φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>2	>1,3
INR	Δεν θα πρέπει να διεξάγεται	Δεν θα πρέπει να διεξάγεται

*Η δοκιμασία ECT δεν μετρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με 220 mg dabigatran etexilate mesilate μία φορά την ημέρα για την πρόληψη ΕΒΦΘ μετά από επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος.

• Χρονικό σημείο μέτρησης

Οι παράμετροι της αντιπηξίας εξαρτώνται από το χρονικό σημείο λήψης του δείγματος αίματος σε σχέση με το χρονικό σημείο χορήγησης της προηγούμενης δόσης. Ένα δείγμα αίματος που λήφθηκε 2 ώρες μετά από τη λήψη του dabigatran etexilate mesilate (~μέγιστο επίπεδο) θα έχει διαφορετικά (υψηλότερα) αποτελέσματα σε όλες τις δοκιμασίες πήξης συγκριτικά με ένα δείγμα αίματος που λήφθηκε στις:

- 10-16 ώρες μετά από τη λήψη (ελάχιστο επίπεδο) για τις ενδείξεις SPAF, θεραπεία και πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ, και θεραπεία ΦΘΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από ηλικία 8 ετών έως λιγότερο από 18 ετών
- 20-28 ώρες μετά από τη λήψη (ελάχιστο επίπεδο) για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης ΕΒΦΘ μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος μετά από τη λήψη της ίδιας δόσης.



ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ¹⁻⁴

Σε περιπτώσεις υποψίας υπερδοσολογίας, οι δοκιμασίες πήξης μπορούν να βοηθήσουν στην εκτίμηση της κατάστασης πήξης. Η εκσεσημασμένη αντιπηξία μπορεί να χρήζει διακοπής του Gribero. Δεδομένου ότι το dabigatran απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο από τη νεφρική οδό, πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Καθώς η δέσμευση με τις πρωτεΐνες είναι χαμηλή, το dabigatran μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Η υπάρχουσα κλινική εμπειρία για την ανάδειξη της χρησιμότητας της συγκεκριμένης προσέγγισης σε κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη. Η υπερδοσολογία με dabigatran etexilate mesilate μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία. Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί (βλέπε ενότητα Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών). Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο γενικών υποστηρικτικών μέτρων.



ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ^{1-3,10}

Για καταστάσεις όπου απαιτείται η ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του Gribero (απειλητική για τη ζωή ή μη ελεγχόμενη αιμορραγία ή για επείγουσες εγχειρήσεις/επείγουσες διαδικασίες) διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδιαιρούσιζουμάμπη) για ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής δεν έχουν εδραιωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοδιάλυση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran etexilate mesilate.

Ανάλογα με την κλινική κατάσταση θα πρέπει να εφαρμοστεί, κατά την κρίση του θεράποντος, η κατάλληλη πρότυπη θεραπεία, π.χ. χειρουργική αιμόσταση και υποκατάσταση όγκου αίματος. Μπορεί να ληφθεί υπόψη η χρήση φρέσκου ολικού αίματος, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ή/και συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις που υπάρχει θρομβοπενία ή που έχουν χρησιμοποιηθεί αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα μακράς δράσης. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συμπυκνωμάτων παραγόντων πήξης (ενεργοποιημένων και μη ενεργοποιημένων) ή πυκνών σκευασμάτων ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa. Ωστόσο, τα κλινικά δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα.

Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν Gribero. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Είναι σημαντικό να καταγραφεί τόσο η **εμπορική ονομασία** όσο και ο **αριθμός παρτίδας** του προϊόντος που λαμβάνει ο ασθενής.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του Gribero 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 στο <https://www.kitrinikarta.gr/>
- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός), τηλέφωνο επικοινωνίας: - 213-2040337.
- Μπορείτε επίσης να σαρώσετε μέσω του «έξυπνου» κινητού σας τον παρακάτω κωδικό QR, για να μεταβείτε στη σελίδα <http://www.eof.gr> για τη συμπλήρωση της Κίτρινης Κάρτας.



Εναλλακτικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφέρονται στη **SANDOZ HELLAS**

Email: adverse.event.greece@sandoz.com

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gribero 150 mg σκληρά καψάκια Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος 11/2024
2. Gribero 110 mg σκληρά καψάκια Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος 11/2024
3. Gribero 75 mg σκληρά καψάκια Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος 11/2024
4. Van Ryn J et al. *Thromb Hemost* 2010; 103:1116–1127.
5. Liesenfeld K-H et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527–537.
6. 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; 373:511–20.
12. Schwartz G-J et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine *Pediatrics* 1976; 58(2):259-63