

Pradaxa® (dabigatran etexilate)

ΟΔΗΓΟΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ

Οι υποδείξεις αναφέρονται μόνο στις ενδείξεις:

- πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλική 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

Ο παρών οδηγός παρέχει υποδείξεις για τη χρήση του PRADAXA® ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας:

- Ενδείξεις
- Αντενδείξεις
- Περιεγχειριτική διαχείριση
- Δοσολογία
- Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών σε δυνητικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- Φαρμακευτικά προϊόντα που αντενδείκνυνται ή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας και/ή αυξημένης έκθεσης στη dabigatran
- Δοκιμασίες πήξης και ερμηνεία τους
- Υπερδοσολογία
- Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών
- Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς του PRADAXA® και συμβουλευτική

Ο παρών οδηγός συνταγογράφησης δεν υποκαθιστά την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ)¹ του PRADAXA®.

Το περιεχόμενο του παρόντος εγγράφου έχει εγκριθεί από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) και δεν αποτελεί προωθητικό υλικό. Βεβαιώνεται ότι η παρούσα έκδοση του εγγράφου είναι η πιο πρόσφατα αναθεωρημένη.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- 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 (110mg, 150mg)



ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (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 κακοήθων 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
- Συγχρηνογούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ.
 - μηκλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)
 - μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη 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 ανοικτού 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/πιμπρεντασίρης.
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή.

Το PRADAXA® δεν συνιστάται σε ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και ιστορικό θρόμβωσης.



ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ¹

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ

DABIGATRAN
150 mg
ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ
ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ

Δοσολογική σύσταση	
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με ΜΒΚΜ με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνους (SPAF)	300 mg Pradaxa 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 Pradaxa χορηγούμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα μετά από θεραπεία με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες



Θεραπεία με
παρεντερικό
αντιπηκτικό



Διακοπή από
την 5η ημέρα
και μετά



Έναρξη
dabigatran

Μείωση της Δόσης

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

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.

ΧΑΜΗΛΟΤΕΡΗ ΔΟΣΗ ΓΙΑ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ

DABIGATRAN

110

mg

ΔΥΟ ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ



ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Πριν την έναρξη θεραπείας με PRADAXA®, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται μέσω υπολογισμού της κάθαρσης κρεατινίνης (CrCl) με την μέθοδο Cockcroft-Gault* ώστε να αποκλείονται ασθενείς με βαρεία νεφρική ανεπάρκεια (δηλ. με 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 σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο.

*Ο τύπος Cockcroft-Gault:

Για την κρεατινίνη σε mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{ηλικία [έτη]}) \times \text{βάρος [kg]}}{72 \times \text{κρεατινίνη ορού [mg/dl]}}$$

Για την κρεατινίνη σε μmol/L:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{ηλικία [έτη]}) \times \text{βάρος [kg]}}{\text{κρεατινίνη ορού [μmol/L]}}$$



ΑΛΛΑΓΗ ΑΓΩΓΗΣ

Αγωγή με PRADAXA® σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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



Τελευταία δόση
dabigatran



Αναμένετε 12 ώρες



Έναρξη ενέσιμου
αντιπηκτικού και
διακοπή dabigatran

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε PRADAXA®:

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και το PRADAXA® 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 έως 2
ώρες πριν την επόμενη δόση
του ενέσιμου αντιπηκτικού

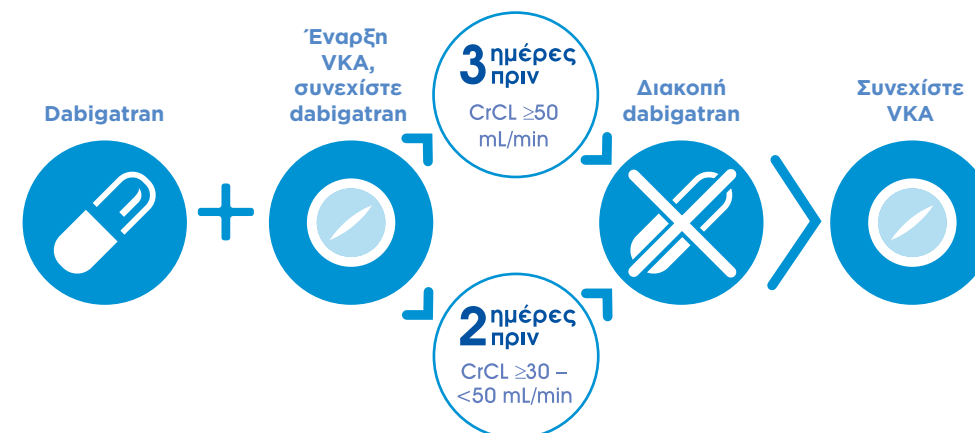


Μην δώσετε την
δόση του ενέσιμου
αντιπηκτικού

Αγωγή με PRADAXA® σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA):

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

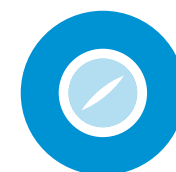
- CrCL ≥ 50 mL/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 3 ημέρες πριν τη διακοπή του PRADAXA®
- CrCL ≥ 30 - < 50 mL/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 2 ημέρες πριν τη διακοπή του PRADAXA®



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

VKA σε PRADAXA®:

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το PRADAXA® μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι < 2.0 .



VKA



Διακοπή



Μόλις το INR
είναι < 2.0



Έναρξη
dabigatran



ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ (SRAF)

Οι ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή υπό αγωγή για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με PRADAXA® κατά την καρδιομετατροπή.

Κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή

Κατάλυση με καθετήρα μπορεί να διενεργηθεί σε ασθενείς σε θεραπεία με PRADAXA® 150 mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία με PRADAXA® δεν χρειάζεται να διακοπεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με PRADAXA® 110 mg δύο φορές την ημέρα.

Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης

Ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης μπορούν να λάβουν θεραπεία με PRADAXA® σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά αφού επιτευχθεί αιμόσταση.

Τρόπος Χορήγησης

Το PRADAXA® προορίζεται για από του στόματος χρήση.

- Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Το PRADAXA® θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολυνθεί η μεταφορά στο στομάχι.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην ανοίγουν το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία.



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 PRADAXA θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του αιμορραγικού κινδύνου. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. Πίνακα 1) πρέπει να είναι υπό αυξημένη παρακολούθηση σημείων ή συμπτωμάτων αιμορραγίας ή αναιμίας, ιδιαίτερα εάν οι παράγοντες κινδύνου συνδυάζονται. Μία ανεξήγητη πτώση στην αιμοσφαιρίνη και/ή στον αιματοκρίτη ή στην αρτηριακή πίεση θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση σημείου αιμορραγίας. Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να αποφασίζεται κατά την κρίση του ιατρού, 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. Όταν αναγνωρισθεί υπερβολική έκθεση στο dabigatran σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται ημερήσια δόση των 220 mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα. Όταν συμβεί κλινικά αξιόλογη αιμορραγία, η αγωγή πρέπει να διακοπεί.

Για περιπτώσεις απειλητικές για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (PRAXBIND®, ιδαρουσιζουμάμνη).⁹

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

Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	• Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	Μείζονες: • Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (30-50 mL/λεπτό CrCL)[†] • Ισχυροί αναστολείς P-gr[†] (δείτε την παράγραφο Αντενδείξεις) • Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και ticagrelor) 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 / διαδικασίες 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 χρειάζονται μειωμένη δόση, δείτε την παράγραφο “Δοσολογία”.

[†] CrCL: Κάθαρση κρεατινίνης, P-gr: P-γλυκοπρωτεΐνη, SSRIs: εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, SNRIs: εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης, ΜΣΑΦ: ΜηΣτεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ
ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ
ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ

- Συγχρηνογούμενη 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, rivaroxaban, apixaban κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές είναι αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής, όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοικτού 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 γκλεκαρεβίρης/ πιμπρεντασβίρης

Φαρμακευτικά προϊόντα που δεν συνιστώνται ή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας και/ή αυξημένης έκθεσης στη dabigatran

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται	• Tacrolimus
Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης	• Βεραπαμίλη • Αμιωδαρόνη • Κινιδίνη • Κλαριθρομυκίνη • Ticagrelor • Ποσακοναζόλη
Αναστολείς πρωτεάσης	
Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται	π.χ. η ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης
Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα	
Συνιστάται προσοχή	• Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) • Κλοπιδογρέλη • Ακετυλοσαλικυλικό οξύ • Αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοδιπίνη, prasugrel, ticagrelor, δεξτράνη, σουλφινπραζόνη
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης	
Συνιστάται προσοχή	• SSRIs, SNRIs



ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΙΤΙΚΗ
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Εγχείρηση και επεμβάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν PRADAXA® και υποβάλλονται σε εγχείρηση ή επεμβατικές διαδικασίες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Ως εκ τούτου, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να χρειάζονται προσωρινή διακοπή του PRADAXA®.

Η απομάκρυνση του dabigatran σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο χρόνο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από οποιεσδήποτε διαδικασίες.

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες διαδικασίες

Το PRADAXA® θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (PRAXBIND®, ιδارουσιζουμάμπη) στο PRADAXA®.⁹

Η θεραπεία αναστροφής με dabigatran εκθέτει τους ασθενείς στο θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Η θεραπεία με PRADAXA® μπορεί να ξαναρχίσει 24 ώρες μετά τη χορήγηση του PRAXBIND® (ιδارουσιζουμάμπη), εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

Το PRADAXA® 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 (για την καρδιομετατροπή δείτε παραπάνω).

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι δυνατόν, το PRADAXA® θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του PRADAXA® 2-4 ημέρες πριν την εγχείρηση. Ο πίνακας 2 συνοψίζει τους κανόνες διακοπής.

Πίνακας 2: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες.			
Νεφρική λειτουργία (CrCL σε mL/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Το Pradaxa® 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

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 PRADAXA®.

Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων.



ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥΣ

Η θεραπεία με PRADAXA® δεν απαιτεί τακτικές εξετάσεις παρακολούθησης της πήξης είτε πρόκειται για βραχυχρόνια, είτε για μακροχρόνια θεραπεία.^{3,4} Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας ή σε ασθενείς υπό αγωγή με PRADAXA® που παρουσιάζονται στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, ή πριν από χειρουργική επέμβαση, μπορεί να είναι χρήσιμη η αξιολόγηση της πηκτικότητας αίματος.

International Normalised Ratio (INR)

Η δοκιμασία Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε PRADAXA® και δε θα πρέπει να διεξάγεται.

Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)

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

Dilute Thrombin Time (dTT), Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT), Ecarin Clotting Time (ECT)

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος του dabigatran και στο βαθμό της αντιπηκτικής δράσης.^{1,2} Για τον ποσοτικό προσδιορισμό των συγκεντρώσεων πλάσματος του dabigatran, έχουν αναπτυχθεί διάφορες βαθμονομημένες δοκιμασίες για το dabigatran που βασίζονται στο χρόνο αραιωμένης θρομβίνης (dTT).⁵⁻⁸

Μια τιμή χρόνου αραιωμένης θρομβίνης (dTT)

>200 ng/mL συγκέντρωσης πλάσματος dabigatran πριν από τη λήψη της επόμενης δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας.¹ Μια φυσιολογική τιμή dTT υποδηλώνει απουσία κλινικά αξιόλογης αντιπηκτικής δράσης του dabigatran. Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι κανονικοποιημένες.

Πίνακας 3: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση (δηλαδή πριν από τη λήψη της επόμενης δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος) που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

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

Παρακαλούμε σημειώστε: κατά τις πρώτες 2-3 μέρες μετά την εγχείριση, μπορεί να ανιχνευτούν ψευδώς παρατεταμένες τιμές.^{2,3}

Χρονική στιγμή: Οι παράμετροι πήξης εξαρτώνται από το χρόνο που λήφθηκε το δείγμα αίματος σε σχέση με το χρόνο που χορηγήθηκε η προηγούμενη δόση. Τα αποτελέσματα που θα προκύψουν από ένα δείγμα αίματος που λήφθηκε 2 ώρες μετά τη χορήγηση του PRADAXA® (μέγιστο επίπεδο) θα είναι διαφορετικά (υψηλότερα) σε όλες τις δοκιμασίες πήξης συγκριτικά με ένα δείγμα αίματος που λήφθηκε 10-16 ώρες (χαμηλότερο επίπεδο) μετά από τη χορήγηση της ίδιας δόσης.

ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ^{1,2}

Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, δοκιμασίες πήξης μπορούν να βοηθήσουν να προσδιορισθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με PRADAXA®. Εφόσον το dabigatran αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, το dabigatran 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 PRADAXA® μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία. Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί (δείτε Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών).

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών^{1,2,9}

Για περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του PRADAXA® (περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας ή επείγουσα εγχείρηση/επείγουσες διαδικασίες), διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (PRAXBIND®, ιδαρουσιζουμάμπη). Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η έναρξη κατάλληλης υποστηρικτικής αγωγής, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση του όγκου του αίματος. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης φρέσκου πλήρους

αίματος, φρέσκου 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.

Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς του PRADAXA® και συμβουλευτική

Μια Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς παρέχεται στον ασθενή σας στη συσκευασία του PRADAXA®. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στον ασθενή να έχει πάντα μαζί του την Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και να την επιδεικνύει όταν συναντά έναν επαγγελματία υγείας συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων που τυχόν χρειαστεί εγχείρηση ή επεμβατική διαδικασία. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με την ανάγκη για συμμόρφωση και τα σημεία αιμορραγίας, και τότε να αναζητά ιατρική βοήθεια και πώς να παίρνει το PRADAXA®. Επίσης, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί σχετικά με την ανάγκη να ενημερώνει όλους τους επαγγελματίες υγείας για όλα τα φάρμακα που λαμβάνει.

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ ΓΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑ ΕΙΚΑΖΟΜΕΝΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν PRADAXA®. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχρόνηση 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 PRADAXA® θα πρέπει να 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 στην ηλεκτρονική διεύθυνση στο site του ΕΟΦ: <http://www.eof.gr> ή απευθείας στο <https://www.kitrinikarta.gr/>
- Σάρωση, μέσω του έξυπνου κινητού σας, του παρακάτω κωδικού 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, 155 62, Χολαργός) τηλ. 213 2040337.

Εναλλακτικά, ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφέρονται στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας (Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε., Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης: Τηλ: 210 8906326, Fax: 210 8983019, E-mail: PV_local_Greece_Cyprus@boehringer-ingelheim.com).

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) και ο οδηγός συνταγογράφησης έχουν αναθεωρηθεί ώστε να περιλάβουν αυτές τις νέες πληροφορίες.

Για ερωτήσεις ιατρικού περιεχομένου που αφορούν το PRADAXA®, μπορείτε να καλείτε την Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε. στο τηλέφωνο 210-8906300.

Βιβλιογραφία

1. PRADAXA® Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος. Boehringer Ingelheim.
2. Van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103:1116-1127.
3. Liesenfeld K-H et al. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527-537.
4. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292-303.
5. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). www.clottingtesting.com
6. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclon GmbH, Vienna, Austria). <http://www.technoclon.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. NEJM 2015; 373: 511-20

Το PRADAXA® είναι καταχωρημένο εμπορικό σήμα της Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG και χρησιμοποιείται κατόπιν άδειας.



DC002149