

TRANIGRAN®
(Dabigatran Etexilate)

ΟΔΗΓΟΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η dabigatran etexilate είναι ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης που ενδείκνυται για:

- Πρωτογενή πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος (**Tranigran 75mg, Tranigran 110mg**).
- Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή 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 (**Tranigran 110mg, Tranigran 150mg**).
- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (**Tranigran 110mg, Tranigran 150mg**).
- Θεραπεία των ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών (**Tranigran 75mg, Tranigran 110mg, Tranigran 150mg**).

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Δοσολογικές συστάσεις και διάρκεια θεραπείας για την πρωτογενή πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπαιδικό χειρουργείο:

	Έναρξη της θεραπείας κατά τη 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 δόσης συντήρησης
Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος	Ένα καψάκιο των 110 mg dabigatran etexilate	220 mg dabigatran etexilate μία φορά την ημέρα χορηγούμενη ως 2 καψάκια των 110 mg	10 ημέρες
Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου			28-35 ημέρες

Συνίσταται μείωση της δόσης:

	Έναρξη της θεραπείας κατά τη 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 δόσης συντήρησης
Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης, (CrCL) 30-50 ml/min)	Ένα καψάκιο των 75 mg dabigatran etexilate	150 mg dabigatran etexilate μία φορά την ημέρα χορηγούμενη 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, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης dabigatran etexilate σε 75 mg μία φορά τη μέρα.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ

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

Συνιστάται μείωση της δόσης

Ασθενείς ηλικίας ≥80 ετών Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη	Ημερήσια δόση 220mg Tranigran λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα
---	--

Να εξετάζεται μείωση της δόσης

Ασθενείς μεταξύ 75-80 ετών	Η ημερήσια δόση Tranigran των 300mg ή 220mg θα πρέπει να επιλέγεται με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και του κινδύνου αιμορραγίας
Ασθενείς με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	
Άλλοι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας	
Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50mL/min)	

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

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

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

Η συνιστώμενη δόση των καψακίων dabigatran etexilate βασίζεται στο βάρος και την ηλικία του ασθενούς όπως φαίνεται στον πίνακα. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με το βάρος και την ηλικία καθώς προχωρεί η θεραπεία.

Για συνδυασμούς βάρους και ηλικίας που δεν παρατίθενται στον δοσολογικό πίνακα δε μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Εφάπαξ και συνολικές ημερήσιες δόσεις σε χιλιοστόγραμμα (mg) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς			
Συνδυασμοί βάρους/ηλικίας		Εφάπαξ δόση σε mg	
Βάρος σε kg	Ηλικία σε έτη		Συνολική ημερήσια δόση σε mg
11 έως <13	8 έως <9	75	150
13 έως <16	8 έως <11	110	220
16 έως <21	8 έως <14	110	220
21 έως <26	8 έως <16	150	300
26 έως <31	8 έως <18	150	300
31 έως <41	8 έως <18	185	370
41 έως <51	8 έως <18	220	440
51 έως <61	8 έως <18	260	520
61 έως <71	8 έως <18	300	600
71 έως <81	8 έως <18	300	600
>81	10 έως <18	300	600

Εφάπαξ δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων από ένα καψάκια

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

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

220 mg: ως δύο καψάκια των 110 mg

185 mg: ως ένα καψάκιο των 75 mg συν ένα των 110 mg

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

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την αξιολόγηση του οφέλους έναντι του κινδύνου.

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 τη προηγούμενη αγωγή.

Παιδιατρικοί ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≥ 50 ml/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με τη δόση σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση, και με τη συγχρόνηση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων κ.λπ.).

Επισημαίνεται ότι το Tranigran δεν κυκλοφορεί στην περιεκτικότητα των 75mg. Σε περίπτωση που το δοσολογικό σχήμα του ασθενούς απαιτεί τη χρήση dabigatran etexilate 75mg, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλα διαθέσιμα στην αγορά προϊόντα με την ίδια δραστική και τη συγκεκριμένη περιεκτικότητα.

ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Καψάκια: 110 mg και 150 mg

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) σε ενήλικες ασθενείς
- eGFR <50 ml/min/1,73 m² σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει:
 - ✓ τρέχουσα ή πρόσφατη εξέλκωση γαστρεντερικού σωλήνα
 - ✓ παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας
 - ✓ πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης
 - ✓ πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού
 - ✓ πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία
 - ✓ γνωστοί ή πιθανοί κισοί 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)
 - ✓ 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

- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp): συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη και δρονεδαρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή.

Το Tranigran δεν συνιστάται σε:

- Ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου.
- Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και ιστορικό θρόμβωσης.

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο (ΕΒΦΘ/ΠΕ, παιδιατρική ΦΘΕ):

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για ασθενείς με ΕΒΦΘ/ΠΕ και ενεργό καρκίνο. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς με ενεργό καρκίνο.

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας κατά τη χειρουργική επέμβαση και με εγγενείς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή με Tranigran λόγω περιορισμένων δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

Το Tranigran προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Το Tranigran θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολυνθεί η μεταφορά στο στομάχι.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόμαστε να μην ανοίγουν το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία.

Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 8 ετών ή μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς που αντιμετωπίζουν δυσκολία στην κατάποση ή δεν γνωρίζουν πώς να καταπιούν, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλες κατάλληλες για την ηλικία δοσολογικές μορφές όπως:

- Επικαλυμμένα κοκκία dabigatran etexilate που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή

- Κόνις dabigatran etexilate και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους,

ανάλογα με την κρίση του ιατρού και τη διαθεσιμότητα στην αγορά.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας πρέπει να είναι υπό στενή κλινική παρακολούθηση (αναζητώντας σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας), ιδιαίτερα εάν 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 κατά την κρίση του ιατρού, με βάση την εκτίμηση του πιθανού οφέλους και κινδύνου σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Η διενέργεια μιας δοκιμασίας πήξης μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας προκαλούμενο από υπερβολική έκθεση στη dabigatran etexilate. Όταν αναγνωρισθεί υπερβολική έκθεση στη dabigatran etexilate σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται μειωμένη 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. Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της dabigatran etexilate, διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη.

Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας	
Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	<ul style="list-style-type: none">• Ηλικία \geq 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος της dabigatran etexilate	<p>Μειζονες:</p> <ul style="list-style-type: none">• Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (30-50 mL/λεπτό CrCL)• Ισχυροί αναστολείς P-gp (δείτε την παράγραφο Αντενδείξεις)• Συγχωρήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gp (π.χ. αμωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και τικαγρελόρη) <p>Ελάσσονες:</p> <ul style="list-style-type: none">• Χαμηλό σωματικό βάρος (< 50 kg) σε ενήλικες ασθενείς
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	<ul style="list-style-type: none">• Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη• ΜΣΑΦ• SSRIs ή SNRIs• Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση.
Ασθένειες / καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	<ul style="list-style-type: none">• Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πήκτικότητας• Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων• Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση• Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα• Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα

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

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΕΝΕΧΟΥΝ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΚΑΙ/Η΄ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ DABIGATRAN ETEXILATE

Αναστολείς P-gp

- Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται: Κετοконаζόλη, δροναδερόνη, ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη, γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη
- Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται: Τακρόλιμους
- Συστάσεις προσοχής που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης: Βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη, κλαριθρομυκίνη, τικαγρελόρη, ποσακοναζόλη

Αναστολείς πρωτεάσης

- Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται: Ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

- Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται (εκτός ειδικών περιπτώσεων):
 - ✓ Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) π.χ. ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κτλ
 - ✓ Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)
 - ✓ Παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη, δεσιρουδίνη κ.λπ.)
 - ✓ Από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη κ.λπ.)
 - ✓ Θρομβολυτικά
 - ✓ Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ
- Συνιστάται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση:
 - ✓ ΜΣΑΦ
 - ✓ Κλοπιδογρέλη
 - ✓ Ακετυλοσαλικυλικό οξύ
 - ✓ Αντιαιμοπεταλιακά όπως ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη, δεξτράνη και σουλφινπυραζόνη

Άλλες αλληλεπιδράσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας

- Συνιστάται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση: Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)

Σημειώνεται πως μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται υπολογίζοντας την κάθαρση κρεατινίνης CrCL με την μέθοδο Cockcroft-Gault* πριν την έναρξη της αγωγής με dabigatran etexilate 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 ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται τουλάχιστον μία φορά το ή πιο συχνά όπως απαιτείται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία μείωσης ή επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση, συγχορήγηση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

*Εξίσωση Cockcroft-Gault

Για την κρεατινίνη σε mg/dl:

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

Για την κρεατινίνη σε μmol/l:

$$\frac{1.23 \times (140-\text{ηλικία [έτη]}) \times \text{βάρους [kg]} \times (0.85 \text{ εάν πρόκειται για γυναίκα})}{\text{κρεατινίνη ορού [μmol/l]}}$$

Πριν από την έναρξη της αγωγής με dabigatran etexilate σε παιδιατρικούς ασθενείς, πρέπει να αξιολογείται ο eGFR χρησιμοποιώντας την εξίσωση Schwartz** (η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κρεατινίνης πρέπει να ελεγχθεί με το τοπικό εργαστήριο).

****Εξίσωση Schwartz**
eGFR (ml/min/1.73 m²):

Για την κρεατινίνη σε mg/dl:

$0.413 \times \text{ύψος (cm)} / \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)}$

Για την κρεατινίνη σε μmol/l:

$36.5 \times \text{ύψος (cm)} / \text{κρεατινίνη ορού (μmol/l)}$

- Η αγωγή με dabigatran etexilate αντενδείκνυται σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR < 50 ml/min/1,73 m² (δείτε την ενότητα Αντενδείξεις).
- Σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² πρέπει να ακολουθείται ο δοσολογικός πίνακας της σελ 5.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥΣ

Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν απαιτεί τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση. Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας ή σε ασθενείς υπό αγωγή με dabigatran etexilate που παρουσιάζονται στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, ή πριν από χειρουργική επέμβαση, μπορεί να είναι χρήσιμη η αξιολόγηση της πήκτικότητας αίματος.

Οι διαθέσιμες δοκιμασίες περιγράφονται παρακάτω. Για περισσότερες λεπτομέρειες, παρακαλώ ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.

- *Διεθνής Κανονικοποιημένος Λόγος (INR)*

Η δοκιμασία INR είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε dabigatran etexilate και δε 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 Πήξεως μετρούμενος με Εκαρίνη (ECT)*

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος της dabigatran etexilate και στο βαθμό της αντιπηκτικής δράσης. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό των συγκεντρώσεων πλάσματος της dabigatran etexilate, έχουν αναπτυχθεί διάφορες βαθμονομημένες δοκιμασίες για τη dabigatran etexilate που βασίζονται στο χρόνο αραιωμένης θρομβίνης (dTT). Μια τιμή dTT > 67 ng/mL (ΦΘΕ) / >200 ng/mL (SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ) συγκέντρωσης πλάσματος dabigatran etexilate πριν από τη λήψη της επόμενης δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Μια φυσιολογική τιμή dTT υποδηλώνει απουσία κλινικά αξιολογής αντιπηκτικής δράσης της dabigatran etexilate. Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο

χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT) και ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων.

Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση (δηλαδή πριν από τη λήψη της επόμενης δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος) για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Τα αντίστοιχα όρια για τους παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι γνωστά.		
Δοκιμασία (τιμή κατώτερης συγκέντρωσης)	Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο	SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ
dTT [ng/ml]	>67	>200
ECT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	Δεν υπάρχουν δεδομένα	>3
aPTT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>1,3	>2
INR	Δε θα πρέπει να διεξάγεται	Δε θα πρέπει να διεξάγεται

ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, δοκιμασίες πήξης μπορούν να βοηθήσουν να προσδιορισθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με dabigatran etexilate. Εφόσον η dabigatran etexilate αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, η dabigatran etexilate μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης από τις κλινικές μελέτες. Δόσεις της dabigatran etexilate πέραν των συνιστώμενων, εκθέτουν τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με dabigatran etexilate θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί (βλ. παράγραφο Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών).

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της dabigatran etexilate (περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας ή επείγουσα εγχείρηση/επείγουσες διαδικασίες) διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδαρουσιζουμάμπη). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, 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 μπορούν να ληφθούν υπόψη. Ωστόσο, τα κλινικά δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα.

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΤΟΥ TRANIGRAN ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ

Σε όλους τους ασθενείς/φροντιστές παιδιατρικών ασθενών θα πρέπει να παρέχεται μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και συμβουλευτική σχετικά με:

- Σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας και τότε να αναζητούν ιατρική βοήθεια.
- Τη σημασία της συμμόρφωσης με τη θεραπεία.
- Την αναγκαιότητα να φέρουν πάντα μαζί τους την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς.
- Την ανάγκη να ενημερώνουν τον επαγγελματία υγείας για όλα τα φάρμακα που λαμβάνουν.
- Την ανάγκη να ενημερώνουν τον επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν θεραπεία με Tranigran αν πρέπει να υποβληθούν σε εγχείρηση ή επεμβατική διαδικασία.

Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν Tranigran. 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. Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του Tranigran μπορούν 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 μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/> ή απευθείας <http://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, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337

Παρακαλείσθε να ενημερώνετε τους ασθενείς σας για τους ως άνω τρόπους υποβολής Κίτρινης Κάρτας στον ΕΟΦ.

Εναλλακτικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφέρονται:

Μακροδούλη Ελένη

Αθανάσιος Φλώρος

Υπεύθυνη Φαρμακοεπαγρύπνησης

Medical Director Innovis Pharma

Τηλ 210 6604300 (εσωτ. 423)

Τηλ 24/7: 216 2005750

Email: pharmacovigilance@innovispharma.gr

