



Ważna informacja o bezpieczeństwie produktu leczniczego zatwierdzona przez  
Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

# Dabigatran etexilate **+pharma**

(dabigatran eteksylan)

PRZEWODNIK DLA LEKARZY PRZEPISUJĄCYCH PRODUKT  
LECZNICZY W PIERWOTNEJ PROFILAKTYCE ŻYLNEJ  
CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

**Ważna informacja o bezpieczeństwie produktu leczniczego zatwierdzona przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**

## **Dabigatran etexilate *+pharma* (dabigatran eteksylan)**

**Przewodnik dla lekarzy przepisujących produkt leczniczy w pierwotnej profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Niniejszy przewodnik zawiera zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma mające na celu zmniejszenie ryzyka krwawienia:

- Wskazania
- Przeciwwskazania
- Postępowanie okołoperacyjne
- Dawkowanie
- Szczególne grupy pacjentów o potencjalnie wyższym ryzyku krwawienia
- Badania czynności układu krzepnięcia i interpretacja wyników
- Przedawkowanie
- Postępowanie w przypadku powikłań w postaci krwawienia
- Karta pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Dabigatran etexilate +pharma i porady lekarskie.

Ten Przewodnik nie zastępuje Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma.

### **WSKAZANIA**

Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego (prewencja pierwotna ŻChZZ).

### **PRZECIWWSKAZANIA**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciężka niewydolność nerek (CrCL < 30 ml/min)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiany lub stany mogące stanowić znaczący czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Wśród nich:
  - występująca obecnie lub w niedawnej przeszłości choroba wrzodowa żołądka i jelit
  - obecność nowotworów złośliwych związanych z wysokim ryzykiem krwawienia
  - niedawne urazy mózgu lub kręgosłupa
  - niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa bądź oka
  - niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy
  - rozpoznane lub podejrzewane żyłaki przełyku
  - malformacje tętniczo-żyłne
  - tętniaki lub poważne nieprawidłowości naczyń wewnątrzrdzeniowych lub wewnątrzmózgowych

- Leczenie współistniejące z zastosowaniem dowolnych innych środków przeciwzakrzepowych, np.:
  - heparyny niefrakcjonowanej (UFH - ang. *unfractionated heparin*)
  - heparyn drobnocząsteczkowych (enoksaparyny, dalteparyny itp.)
  - pochodnych heparyny (fondaparynuksu itp.)
  - doustnych środków przeciwzakrzepowych (warfaryny, rywaroksabanu, apiksabanu itp.)

z wyjątkiem szczególnych sytuacji. Dotyczą one zmiany terapii przeciwzakrzepowej, podawania UFH w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub podawania UFH podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków

- Niewydolność wątroby lub choroba wątroby mogąca mieć wpływ na przeżycie
- Leczenie współistniejące z użyciem następujących silnych inhibitorów glikoproteiny P: ogólnoustrojowe podawanie ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu, dronedaronu lub leku złożonego o ustalonej dawce zawierającego glekaprewir i pibrentaswir
- Stan po wszczępieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego.

## DAWKOWANIE

	Rozpoczęcie leczenia w dniu zabiegu chirurgicznego w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego	Dawka podtrzymująca w pierwszym dniu po zabiegu chirurgicznym	Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą
Pacjenci po przebytej planowej alopastyce stawu kolanowego	Jedna kapsułka Dabigatran etexilate +pharma o mocy 110 mg	220 mg Dabigatran etexilate +pharma raz na dobę w postaci 2 kapsulek o mocy 110 mg	10 dni
Pacjenci po przebytej planowej alopastyce stawu biodrowego			28-35 dni

**Uwaga:** Jeżeli po operacji nie zostanie zapewniona hemostaza, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia.

Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w dniu wykonania zabiegu chirurgicznego, należy je rozpocząć od podawania 2 kapsulek raz na dobę.

## ZMNIEJSZENIE DAWKI

	Rozpoczęcie leczenia w dniu zabiegu chirurgicznego w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego	Dawka podtrzymująca w pierwszym dniu po zabiegu chirurgicznym	Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/min)	Jedna kapsułka Dabigatran etexilate +pharma o mocy 75 mg	150 mg Dabigatran etexilate +pharma raz na dobę w postaci 2 kapsulek o mocy 75 mg	10 dni (alopastyka stawu kolanowego)
Pacjenci jednocześnie przyjmujący weraapamil, amiodaron, chinidynę			lub 28-35 dni (alopastyka stawu biodrowego)
Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi			

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek lub przyjmujących równocześnie weraapamil należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma do 75 mg raz na dobę.

## Zalecenia dotyczące oceny czynności nerek u wszystkich pacjentów:

- Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny metodą Cockcrofta-Gaulta\* w celu wykluczenia pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (tj. z klirensem kreatyniny <30 ml/min).
- Czynność nerek należy również ocenić, gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

## Wzór Cockcrofta-Gaulta\*

Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} (\times 0,85 \text{ u kobiet})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dl]}}$$

Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} (\times 0,85 \text{ u kobiet})}{\text{stężenie kreatyniny w osoczu [µmol/l]}}$$

## Zmiana leczenia

### Z produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma na środek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Przy zmianie leczenia z produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma na środek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo zalecane jest odczekanie 24 godzin.

**Ze środków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt leczniczy Dabigatran etexilate +pharma**

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie dabigatranu eteksyłanu od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym czasem podania następnej dawki alternatywnego leku lub w momencie przerywania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania heparyny niefrakcjonowanej).

**Sposób podawania**

Produkt Dabigatran etexilate +pharma jest przeznaczony do stosowania doustnego.

- Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. Dabigatran etexilate +pharma należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka.
- Nie należy łamać, rozgryzać ani wysypywać peletek z kapsułki, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

**SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW O POTENCJALNIE WYŻSZYM RYZYKU KRWAWIENIA**

Pacjenci z wyższym ryzykiem krwawienia (patrz Tabela 1) wymagają wzmożonej obserwacji w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia lub niedokrwistości, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie kilku czynników ryzyka. Niewyjaśniony spadek hemoglobiny i /lub hematokrytu lub ciśnienia krwi powinien prowadzić do poszukiwań miejsca krwawienia. Badania czynności układu krzepnięcia (patrz rozdział: „Badania czynności układu krzepnięcia i interpretacja wyników”) mogą pomóc w identyfikacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia na skutek nadmiernej ekspozycji na dabigatran.

Jeśli wystąpi istotne klinicznie krwawienie, leczenie produktem leczniczym Dabigatran etexilate +pharma należy przerwać.

W razie zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia, w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający (idarucyzumab).

**Tabela 1: Czynniki ryzyka, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia\***

Czynniki farmakodynamiczne i kinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające poziom dabigatranu w osoczu	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min)<sup>†</sup></li> <li>• Równoczesne leczenie silnym inhibitorem P-gp<sup>†</sup> (patrz punkt „Przeciwwskazania”)</li> <li>• Równoczesne leczenie łagodnym do umiarkowanym inhibitorem P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor)</li> </ul> <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niska masa ciała (&lt; 50 kg)</li> </ul>

Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwas acetylosalicylowy i inne inhibitory agregacji płytek takie jak kłopidogrel</li> <li>• NLPZ</li> <li>• Kłopidogrel</li> <li>• SSRI lub SNRI<sup>†</sup></li> <li>• Inne produkty lecznicze mogące zaburzać hemostazę</li> </ul>
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia</li> <li>• Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi</li> <li>• Zapalenie żołądka, zapalenie przełyku lub refluks żołądkowo-przełykowy</li> <li>• Niedawna biopsja, poważny uraz</li> <li>• Bakteryjne zapalenie wsierdzia</li> </ul>

\* Szczególne grupy pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki, przedstawiono w rozdziale „Dawkowanie”.

<sup>†</sup> CrCL: Klirens kreatyniny; P-gp: P-glikoproteina; ICH: krwawienie śródczaszkowe; SSRI: selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; SNRI: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny.

**POSTĘPOWANIE OKOŁOOPERACYJNE**

**Zabiegi chirurgiczne i interwencje**

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Dabigatran etexilate +pharma ryzyko krwawienia podczas zabiegów chirurgicznych lub procedur inwazyjnych jest podwyższone. Interwencje chirurgiczne mogą zatem wymagać czasowego przerywania stosowania produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma. Klirens dabigatranu u pacjentów z niewydolnością nerek może ulec wydłużeniu. Należy wziąć to pod uwagę przed przeprowadzeniem jakichkolwiek procedur leczniczych.

Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne	<p>Należy doraźnie przerwać stosowanie produktu Dabigatran etexilate +pharma. W przypadku, gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie produktu Dabigatran etexilate +pharma (idarucyzumab).</p> <p>Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie produktem Dabigatran etexilate +pharma może być wznowione 24 godziny po podaniu idarucyzumabu, pod warunkiem, że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.</p>
Zabiegi chirurgiczne/ interwencje w stanach podostrych	<p>Należy doraźnie przerwać stosowanie produktu Dabigatran etexilate +pharma. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić o co najmniej 12 godzin od podania ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.</p>

Planowe zabiegi chirurgiczne	W miarę możliwości, stosowanie produktu Dabigatran etexilate +pharma należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, w przypadku których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Dabigatran etexilate +pharma na 2-4 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Zasady przerywania stosowania patrz Tabela 2.
------------------------------	---

**Tabela 2: Zasady odstawiania leku przed procedurami inwazyjnymi lub zabiegami chirurgicznymi**

Czynność nerek (CrCL w ml/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Odstawić Dabigatran etexilate +pharma przed planowym zabiegiem	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub poważny zabieg	Ryzyko standardowe
≥ 80	~13	2 dni przed zabiegiem	24 godziny przed zabiegiem
≥ 50 - < 80	~15	2-3 dni przed zabiegiem	1-2 dni przed zabiegiem
≥ 30 - < 50	~18	4 dni przed zabiegiem	2-3 dni przed zabiegiem (> 48 godzin)

### Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Ryzyko krwiałków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz długotrwałego utrzymywania cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma. Pacjenci poddani takim zabiegom wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych krwiałków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

### BADANIA CZYNNOŚCI UKŁADU KRZEPNIĘCIA I INTERPRETACJA WYNIKÓW

Stosowanie produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma nie wiąże się z koniecznością rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi.

Zalecana jest ocena czynności układu krzepnięcia w przypadku podejrzenia przedawkowania produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma oraz u pacjentów zgłaszających się do oddziału ratunkowego lub przed zabiegiem chirurgicznym.

- **Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR)**  
Test INR nie jest wiarygodny u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Dabigatran etexilate +pharma i nie powinien być wykonywany.
- **Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)**  
Test aPTT umożliwia przybliżone oznaczenie nasilenia działania przeciwzakrzepowego, jednakże nie jest właściwy do dokładnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego.

- **Czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (dTT), czas trombinowy (TT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT)**  
Stwierdzono ścisłą korelację pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu a siłą działania przeciwzakrzepowego. Do ilościowego pomiaru stężenia dabigatranu w osoczu opracowano kilka kalibrowanych dla dabigatranu oznaczeń, opartych na dTT. **Wynik pomiaru stężenia dabigatranu w osoczu przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego wynoszący > 67 ng/mL** może wskazywać na podwyższone ryzyko krwawienia. Prawidłowy wynik dTT wskazuje na brak istotnego klinicznie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. TT i ECT mogą dostarczyć użytecznych informacji, jednak testy te nie są standaryzowane.

**Tabela 3: Wartości progowe testów krzepliwości przy stężeniu minimalnym leku (tj. przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego), które mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Uwaga: w pierwszych 2-3 dniach po zabiegu możliwe jest wystąpienie fałszywie zawyżonych wartości.**

Badanie (wartość dla stęż. minimalnego)	
dTT [ng/mL]	> 67
ECT [x-krotność górnej granicy normy]	Brak danych*
aPTT [x-krotność górnej granicy normy]	> 1,3
INR	Nie należy wykonywać

\* Nie dokonywano pomiaru ECT u pacjentów leczonych profilaktycznie przeciwko zylnej chorobie zakrzepowo zatorowej po zabiegu wymiany stawu biodrowego lub kolanowego z zastosowaniem dawki 220 mg dabigatranu, stosowanego raz na dobę.

**Punkt czasowy:** Parametry działania przeciwzakrzepowego zależą od czasu pobrania próbki krwi oraz czasu podania ostatniej dawki. Wyniki z próbki krwi pobranej 2 godziny po przyjęciu produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma (stężenie maksymalne) będą inne (wyższe) we wszystkich testach krzepliwości w porównaniu z wynikami z próbki krwi pobranej 20-28 godzin (stężenie minimalne) po przyjęciu takiej samej dawki.

### PRZEDAWKOWANIE

Przy podejrzeniu przedawkowania pomóc w ocenie ryzyka krwawienia mogą badania czynności układu krzepnięcia. Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania stosowania produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma. Ponieważ dabigatran jest wydalany przez nerki, konieczne jest utrzymanie odpowiedniej diurezy. Stopień wiązania dabigatranu z białkami osocza jest niski, zatem może być usuwany z organizmu w drodze dializy; jednak użyteczność tego sposobu postępowania znajduje ograniczone potwierdzenie w wynikach badań klinicznych. Przedawkowanie Dabigatran etexilate +pharma może prowadzić do krwotoku. W przypadku powikłań krwotocznych należy przerwać podawanie leku i zaopatrzyć miejsce krwawienia (patrz punkt „Postępowanie” w przypadku powikłań w postaci krwawienia). Można rozważyć zastosowanie ogólnych metod wspomagających, jak podanie węgla aktywnego celem zmniejszenia wchłaniania dabigatranu.

### POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU POWIKŁAŃ W POSTACI KRWAWIENIA

W sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego Dabigatran etexilate +pharma (sytuacje zagrażające życiu lub nieopanowane krwawienie, zabieg chirurgiczny w trybie nagłym/zabiegi pilne) dostępny jest swoisty czynnik odwracający (idarucyzumab).

W zależności od sytuacji klinicznej należy rozważyć standardowe postępowanie, np. chirurgiczne opanowanie krwawienia i przetoczenie krwi. Można rozważyć zastosowanie świeżej krwi pełnej, osocza świeżo mrożonego i/lub koncentratów płytek krwi w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających przeciwplatekcyjnych produktów leczniczych. Można uwzględnić zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Dane kliniczne są jednak bardzo ograniczone.

## KARTA PACJENTA OTRZYMUJĄCEGO PRODUKT LECZNICZY DABIGATRAN ETEXILATE +*pharma* I PORADY LEKARSKIE

Karta pacjenta znajduje się w opakowaniu zawierającym produkt leczniczy Dabigatran etexilate +pharma. Pacjentów należy poinstruować, aby zawsze nosili kartę pacjenta przy sobie i okazywali ją w czasie spotkań z pracownikiem ochrony zdrowia. Pacjentów należy także pouczyć o konieczności stosowania się do zaleceń oraz nielekceważenia objawów przedmiotowych krwawień, a także opisów sytuacji, w których należy szukać pomocy lekarskiej.

Zgłoszenia działania niepożądanego podczas stosowania produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma można dokonać za pomocą formularza zgłoszenia działania niepożądanego, dostępnego na stronie internetowej przedstawiciela Podmiotu Odpowiedzialnego [www.pluspharma.pl](http://www.pluspharma.pl) w zakładce ZGŁOŚ DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE oraz za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:  
Al. Jerozolimskie 181C  
02- 222 Warszawa  
tel.: + 48 22 49-21-301  
faks: + 48 22 49-21-309  
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

