



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 LEKARZA PRZEPISUJĄCEGO PRODUKT  
LECZNICZY DO STOSOWANIA U DZIECI I MŁODZIEŻY  
OD 8 LAT DO WIEKU PONIŻEJ 18 LAT

**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 lekarza przepisującego produkt leczniczy do stosowania u dzieci i młodzieży od 8 lat do wieku poniżej 18 lat*

Niniejszy przewodnik zawiera zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Dabigatran etexilate +pharma u dzieci i młodzieży od 8 lat do wieku poniżej 18 lat w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia.

- Wskazania do stosowania
- Przeciwwskazania
- Dawkowanie
- Szczególne populacje pacjentów potencjalnie zagrożonych wysokim ryzykiem krwawienia
- Postępowanie okołooperacyjne
- Testy krzepliwości oraz interpretacja ich wyników
- Przedawkowanie
- Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych
- Karta ostrzegawcza dla pacjenta i porady dotyczące leku Dabigatran etexilate +pharma

Niniejszy przewodnik dla lekarza przepisującego lek nie zastępuje Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla leku Dabigatran etexilate +pharma.

### **WSKAZANIA DO STOSOWANIA**

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od 8 lat do wieku poniżej 18 lat.

### **PRZECIWWSKAZANIA**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
  - Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Mogą one obejmować:
    - ➔ owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego obecnie lub w przeszłości
    - ➔ nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia
    - ➔ niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego
    - ➔ niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny
    - ➔ niedawny krwotok śródczaszkowy
    - ➔ stwierdzone lub podejrzewane żyłaki przetyku
    - ➔ malformacje tętniczo-żyłne
    - ➔ tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu

- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np.:
  - niefrakcjonowana heparyna (ang. UFH - *Unfractionated Heparin*)
  - heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna itp.)
  - poходne heparyny (fondaparynuks itp.)
  - doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Należą do nich zamiana terapii przeciwzakrzepowej, kiedy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych.
- Zaburzenia czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone z następującymi silnymi inhibitorami P-gp: stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem oraz lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir i pibrentaswir
- Stan po wszczęciu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego

Masa ciała [kg]	Wiek w latach	Wiek w latach										
		8 do <9	9 do <10	10 do <11	11 do <12	12 do <13	13 do <14	14 do <15	15 do <16	16 do <17	17 do <18	
>81		300 mg w postaci dwóch kapsułek 150 mg lub czterech kapsułek 75 mg										
71 do <81												
61 do <71		260 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg + jednej kapsułki 110 mg lub jednej kapsułki 110 mg + dwóch kapsułek 75 mg										
51 do <61												
41 do <51		220 mg w postaci dwóch kapsułek 110 mg										
31 do <41												
26 do <31		185 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg + jednej kapsułki 75 mg										
21 do <26												
16 do <21		150 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg lub dwóch kapsułek 75 mg										
13 do <16												
11 do <13		Jedna kapsułka 110 mg										
		Jedna kapsułka 75 mg										

Oznacza to, że nie można przedstawić żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

## CZAS STOSOWANIA

Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie oceny stosunku korzyści i ryzyka.

## ZALECENIA W SPRAWIE OCENY CZYNNOŚCI NEREK

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Dabigatran etexilate +pharma należy wyliczyć szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) na podstawie wzoru Schwartza\*.
- Leczenie produktem Dabigatran etexilate +pharma u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> jest przeciwwskazane (patrz punkt „Przeciwwskazania”).

## DAWKOWANIE

Lek Dabigatran etexilate +pharma w postaci kapsułek można stosować u dzieci w wieku 8 lat lub starszych, które potrafią połykać kapsułki w całości według poniższego algorytmu dawkowania. Algorytm dawkowania przedstawia pojedyncze dawki, które należy podawać dwa razy na dobę.

- Pacjentów ze wskaźnikiem eGFR ≥50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> należy leczyć dawką zgodną z odpowiednim algorytmem (patrz algorytmy dawkowania).

### \*Wzór Schwartza

$$eGFR \text{ (wg Schwartza)} = \frac{(0,413 \times \text{wzrost w cm})}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl}}$$

Przekształcenie z jednostki konwencjonalnej na jednostkę SI

Jednostka konwencjonalna	Współczynnik przeliczeniowy	Jednostka SI
mg/ml	88,4	μmol/l

## ZMIANA LECZENIA

### Z produktu Dabigatran etexilate +pharma na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Zaleca się odczekać 12 godzin po podaniu ostatniej dawki przed zmianą leczenia z produktu Dabigatran etexilate +pharma na pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy.

### Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Dabigatran etexilate +pharma

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie produktu Dabigatran etexilate +pharma od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (UFH)).

## Z produktu Dabigatran etexilate +pharma na antagonistę witaminy K (VKA)

Pacjenci z eGFR ≥50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powinni rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem leczenia produktem Dabigatran etexilate +pharma.

Nie badano pacjentów z eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nie można przedstawić zaleceń dotyczących zmiany leczenia na VKA.

Ponieważ lek Dabigatran etexilate +pharma może wpływać na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), INR lepiej odzwierciedla wpływ VKA dopiero po odstawieniu leku Dabigatran etexilate +pharma na co najmniej 2 dni. Do tego czasu wartości INR należy interpretować ostrożnie.

## Z leczenia VKA na produkt Dabigatran etexilate +pharma

Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie leku Dabigatran etexilate +pharma należy rozpocząć, jak tylko INR wyniesie <2,0.

## SPOSÓB PODAWANIA

Lek Dabigatran etexilate +pharma kapsułki jest przeznaczony do podawania doustnego.

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

## SZCZEGÓLNE POPULACJE PACJENTÓW POTENCJALNIE ZAGROŻONYCH WYSOKIM RYZYKIEM KRWAWIENIA

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz Tabela 1) należy ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia lub niedokrwistości, szczególnie w przypadku połączenia czynników ryzyka. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia należy przerwać leczenie. Dodatkowe informacje znajdują się w punkcie „Badania układu krzepnięcia i ich interpretacja”.

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania swoistego czynnika odwracającego (idarucyzumab) u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy. U dorosłych pacjentów inne możliwe opcje to świeża krew pełna lub osocze świeżo mrożone, koncentrat czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych), koncentraty rekombinowanego czynnika VIIa lub płytek krwi.

Tabela 1: Czynniki ryzyka mogące zwiększać ryzyko krwotoku

Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Silne inhibitory P-gp<sup>†</sup> (patrz punkt „Przeciwwskazania”)</li> <li>Jednoczesne stosowanie słabo do umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor)</li> </ul>
Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kwas acetylosalicylowy i inne leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak klopidogrel</li> <li>NLPZ</li> <li>SSRIs lub SNRIs<sup>†</sup></li> <li>Inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać hemostazę</li> </ul>
Choroby/zabiegi o szczególnym ryzyku krwotoku	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości</li> <li>Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi</li> <li>Zapalenie błony śluzowej przetyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przetykowy</li> <li>Niedawna biopsja lub duży uraz</li> <li>Bakteryjne zapalenie wsierdzia</li> </ul>

<sup>†</sup> P-gp: P-glikoproteina; SSRIs: selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny; SNRIs: inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny

## POSTĘPOWANIE OKOŁOOPERACYJNE

### Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Pacjenci leczeni lekiem Dabigatran etexilate +pharma poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia lekiem Dabigatran etexilate +pharma.

U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony. Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem.

### Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

Należy doraźnie przerwać stosowanie leku Dabigatran etexilate +pharma. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.

U dorosłych pacjentów opcje dla odwrócenia działania to świeża krew pełna lub osocze świeżo mrożone, koncentrat czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych), koncentraty rekombinowanego czynnika VIIa lub płytek krwi. Odwrócenie działania dabigatranu naraża pacjentów na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową.

### Zabiegi chirurgiczne/procedury inwazyjne w stanach podostrych

Należy doraźnie przerwać stosowanie leku Dabigatran etexilate +pharma. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

## Planowe zabiegi chirurgiczne

W miarę możliwości stosowanie leku Dabigatran etexilate +pharma należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi. Zasady przerywania leczenia przed zabiegami inwazyjnymi lub chirurgicznymi u dzieci i młodzieży:

Czynność nerek (eGFR w ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Należy przerwać stosowanie dabigatranu przed planowanym zabiegiem
>80	24 godz. przed
50-80	2 dni przed
<50	Nie przebadano tych pacjentów (patrz punkt „Przeciwwskazania”)

## Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie łądźwiowe

Ryzyko krwinków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki leku Dabigatran etexilate +pharma. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwinków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

## TESTY KRZEPLIWOŚCI ORAZ INTERPRETACJA ICH WYNIKÓW

Leczenie produktem Dabigatran etexilate +pharma nie wymaga rutynowej kontroli klinicznej.

W przypadku podejrzenia przedawkowania lub u pacjentów leczonych produktem Dabigatran etexilate +pharma zgłaszających się na oddział ratunkowy, wskazane może być przeprowadzenie testów krzepliwości.

- Test INR nie daje wiarygodnych wyników u pacjentów otrzymujących lek Dabigatran etexilate +pharma i zgłaszano przypadki uzyskania fałszywie podwyższonych wyników INR. Dlatego nie należy wykonywać testów INR.
- W celu wykrycia nadmiernej aktywności dabigatranu dostępne są badania aktywności przeciwzakrzepowej, takie jak czas trombinowy (TT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT).
- Działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu może być oceniane za pomocą badań ECT lub TT. Ponieważ czas trombinowy (TT) jest bardzo wrażliwy na dabigatran, w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży oceniano aktywność przeciwzakrzepową przy użyciu czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu (dTT). Jest to również metoda preferowana.

### Punkty czasowe dla pomiarów

Parametry przeciwzakrzepowe zależą od czasu pobrania próbki krwi w stosunku do czasu podania poprzedniej dawki. Próbka krwi pobrana 2 godziny po przyjęciu leku Dabigatran etexilate +pharma (~ najwyższe stężenie) wykaże różne (wyższe) wyniki wszystkich testów krzepnięcia w porównaniu z próbką krwi pobraną 10–16 godzin (poziom minimalny) po przyjęciu takiej samej dawki.

## PRZEDAWKOWANIE

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia produktem leczniczym Dabigatran etexilate +pharma. Ponieważ dabigatran wydalana się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Ze względu na niski stopień wiązania z białkami dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy, istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność tej metody w badaniach klinicznych. Przedawkowanie leku Dabigatran etexilate +pharma może prowadzić do krwotoku. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia (patrz punkt „Postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych”). W celu zmniejszenia wchłaniania dabigatranu można rozważyć ogólne środki wspomagające, takie jak podanie doustne węgla aktywnego.

## POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania swoistego czynnika odwracającego (idarucyzumab) u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.

W zależności od sytuacji klinicznej należy zastosować odpowiednie standardowe leczenie, np. hemostazę chirurgiczną i uzupełnienie objętości krwi. Można rozważyć zastosowanie świeżej krwi pełnej, świeżo mrożonego osocza i (lub) koncentratu płytek krwi w przypadkach występowania małopłytkowości lub stosowania długo działających leków przeciwplatekcyjnych. Można uwzględnić zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Jednakże dane kliniczne są bardzo ograniczone.

## KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTA I PORADY DOTYCZĄCE LEKU Dabigatran etexilate +pharma

Pacjent otrzyma Kartę ostrzegawczą dla pacjenta znajdującą się w opakowaniu leku Dabigatran etexilate +pharma.

Pacjenta lub opiekuna pacjenta pediatrycznego należy poinstruować, aby zawsze nosił przy sobie Kartę ostrzegawczą dla pacjenta i okazywał ją podczas wizyty u osób z personelu medycznego.

Pacjenta lub opiekuna pacjenta pediatrycznego należy poinformować o konieczności przestrzegania zaleceń oraz objawach krwawienia i o tym, kiedy należy zgłosić się do lekarza.



