

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

# PRZEWODNIK DLA LEKARZA

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Dabigatran jest lekiem przeciwzakrzepowym, bezpośrednim inhibitorem trombiny stosowanym w:

- Prewencja pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - ŻChZZ (ang. VTE – venous thromboembolic events) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.
- Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. NVAf - non-valvular atrial fibrillation), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny (ang. TIA - transient ischemic attack); wiek  $\geq 75$  lat; niewydolność serca  $\geq$  II kl. (wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych.
- Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - ŻChZZ (ang. VTE – venous thromboembolic events) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat.

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

	Rozpoczęcie leczenia w dniu zabiegu chirurgicznego w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego	Rozpoczęcie leczenia dawką podtrzymującą w pierwszym dniu po zabiegu chirurgicznym	Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą
Pacjenci po przebytej planowej alloplastyce stawu kolanowego	jedna kapsułka eteksylanu dabigatranu o mocy 110 mg	220 mg eteksylanu dabigatranu raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg	10 dni
Pacjenci po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego			28-35 dni
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/min)	jedna kapsułka eteksylanu dabigatranu o mocy 75 mg	150 mg eteksylanu dabigatranu raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 75 mg	10 dni (alloplastyka stawu kolanowego) lub 28-35 dni (alloplastyka stawu biodrowego)
Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil*, amiodaron, chinidynę			
Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi			

\* Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jednocześnie leczeni werapamilem

### Zalecenia dotyczące dawkowania

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (SPAF - zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

300 mg eteksylanu dabigatranu w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę

Leczenie ZŻG i ZP oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)	300 mg eteksylanu dabigatranu w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni
<b>Zalecane zmniejszenie dawki</b>	
Pacjenci w wieku $\geq 80$ lat	Dobowa dawka eteksylanu dabigatranu 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę
Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil	
<b>Zmniejszenie dawki do rozważenia</b>	
Pacjenci w wieku 75-80 lat	Dobową dawkę eteksylanu dabigatranu 300 mg lub 220 mg należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo - zatorowych oraz ryzyka krwawień.
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-50 mL/min)	
Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo- przełykowym	
Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień	

Wskazanie	Czas stosowania
SPAF	Leczenie należy kontynuować długotrwale.
ZŻG/ZP	Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie starannej oceny stosunku korzyści z leczenia i ryzyka krwawienia. Decyzja o krótkim czasie trwania terapii (przynajmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.

## Zmniejszenie dawki do rozważenia

Pacjenci w wieku 75-80 lat

Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30-50 mL/min)

Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo - przełykowym

Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień

Dobową dawkę eteksylanu dabigatranu 300 mg lub 220 mg należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo- zatorowych oraz ryzyka krwawień.

## POSTAĆ DAWKOWANIA I MOCY

Kapsułki: 75 mg, 110 mg i 150 mg

## PRZECIWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCL]).
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym
  - owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego obecnie lub w przeszłości,
  - nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia,
  - niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego,
  - niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny,
  - niedawny krwotok śródczaszkowy,
  - stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku,
  - malformacje tętniczo-żylne,
  - tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np.
  - niefrakcjonowana heparyna (UHF),
  - heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, itp.),
  - pochodne heparyny (fondaparynuks itp.),
  - doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Należą do nich zamiana terapii przeciwzakrzepowej, kiedy UHF jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych lub kiedy UHF jest podawana podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków.

- 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.

## SPECJALNA GRUPA PACJENTÓW Z POTENCJALNIE PODWYŻSZONYM RYZYKIEM KRWAWIENIA

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia powinni być ściśle monitorowani pod kątem oznak lub objawów krwawienia lub niedokrwistości, szczególnie w przypadku połączenia czynników ryzyka. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i/lub hematokrytu lub ciśnienia krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia. Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta. Test krzepliwości może pomóc w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku stwierdzenia nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia, zaleca się dawkę 220 mg podawaną w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia leczenie należy przerwać. W przypadku zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia, w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający Praxbind (idarucyzumab).

Czynniki farmakodynamiczne i kinetyczne	Wiek $\geq$ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (30-50 mL/min CrCL)</li> <li>• Silne inhibitory P-gp (patrz punkt Przeciwwskazania).</li> <li>• Jednoczesne stosowanie słabo/umiarkowanie działającego inhibitora 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>

<b>Interakcje farmakodynamiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwas acetylosalicylowy i inne leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kłopidogrel</li> <li>• NLPZ</li> <li>• SSRI lub SNRI</li> <li>• Inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na hemostazę</li> </ul>
<b>Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości</li> <li>• Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi</li> <li>• Niedawna biopsja lub duży uraz</li> <li>• Bakteryjne zapalenie wsierdzia</li> <li>• Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy</li> </ul>

## ZALECENIA W SPRAWIE OCENY CZYNNOŚCI NEREK

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Mirexan należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL) metodą Cockcrofta-Gaulta\*, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (np. CrCL < 30 mL/min).
- Czynność nerek należy ocenić gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).
- U pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat) lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku.

### 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:

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

# BADANIA CZYNNOŚCI UKŁADU KRZEPNIĘCIA I INTERPRETACJA WYNIKÓW

Stosowanie produktu leczniczego Mirexan nie wiąże się z koniecznością rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi.

Zalecana jest ocena czynności układu krzepnięcia w przypadku podejrzenia przedawkowania produktu leczniczego Mirexan, oraz u pacjentów, zgłaszających się do oddziału ratunkowego lub przed zabiegiem chirurgicznym. Dostępne metody testowe opisano poniżej. Więcej informacji można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego

- **Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR)**

Test INR nie jest wiarygodny u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Mirexan 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 skali-browanych dla dabigatranu oznaczeń, opartych na dTT. Rozcieńczona miara TT (dTT) o stężeniu >200 ng/mL dabigatranu w osoczu przed kolejnym przyjęciem produktu leczniczego może wiązać się z większym ryzykiem krwawienia. Prawidłowy wynik dTT wskazuje na brak istotnego klinicznie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. TT i ECT mogą dostarczyć użytecznych informacji, ale wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na zmienność między testami.

## Badanie (wartość minimalna)

dTT [ng/mL]	>200
ECT [x-krotność górnej granicy normy]	>3
aPTT [x-krotność górnej granicy normy]	>2
INR	Nie należy wykonywać

## PRZEDAWKOWANIE

Przy podejrzeniu przedawkowania pomóc w ocenie ryzyka krwawienia mogą badania czynności układu krzepnięcia. Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania stosowania dabigatranu. 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 dabigatranu 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 dabigatranu (sytuacje zagrażające życiu lub nieopanowane krwawienie, zabieg chirurgiczny w trybie nagłym/zabiegi pilne) dostępny jest swoisty czynnik odwracający Praxbind® (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 OSTRZEŻEŃ DLA PACJENTA OTRZYMUJĄCEGO PRODUKT LECZNICZY MIREXAN

Dabigatran

- Zawsze miej tę kartę przy sobie
- Upewnij się, że używasz najnowszej wersji karty

Drogi Pacjencie,

Lekarz rozpoczął leczenie *eteksylanem dabigatranu*. Aby bezpiecznie stosować ten lek, weź pod uwagę ważne informacje zawarte w środku. Ponieważ niniejsza karta ostrzeżeń dla pacjenta zawiera ważne informacje na temat leczenia, należy zawsze mieć ją przy sobie, aby poinformować personel medyczny o przyjmowaniu dabigatranu.



## **Informacje dla pacjenta dotyczące stosowania dabigatranu**

Podczas przyjmowania leku Mirexan należy przestrzegać zaleceń lekarza.

- Dabigatran sprawia, że krew jest mniej „lepka”, zapobiega tworzeniu się skrzepów i zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru lub innych powikłań.
- Może to jednak zwiększyć ryzyko krwawienia.
- W przypadku wystąpienia krwawienia, które nie ustępuje samoistnie, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. W przypadku krwawienia, przed zaprzestaniem przyjmowania dabigatranu należy skontaktować się z lekarzem.
- Jeśli upadniesz lub zranisz się podczas leczenia lekiem Mirexan, zwłaszcza jeśli uderzysz się w głowę, natychmiast zgłoś się po pomoc medyczną. Może być konieczne zbadanie przez lekarza, ponieważ możesz mieć zwiększone ryzyko krwawienia.
- Oznakami i objawami krwawień mogą być krwiaki skórę, smoliste stolce, krew w moczu, krwawienie z nosa itp.
- Jeśli konieczne jest wykonanie zabiegów chirurgicznych lub inwazyjnych zabiegów, przed zabiegiem poinformuj lekarza prowadzącego o przyjmowaniu leku.
- Nie należy przerywać przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem.
- Lek przyjmuj regularnie zgodnie z zaleceniami i nie pomiń żadnej dawki.
- Poinformuj swojego lekarza o wszystkich aktualnie przyjmowanych lekach.
- Dabigatran można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie należy łamać, nie żuć ani nie wyciągać peletek z kapsułki, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

## **Informacje dotyczące dabigatranu dla pracowników służby zdrowia**

Dabigatran to doustny lek przeciwzakrzepowy działający poprzez bezpośrednie hamowanie trombiny.

W przypadku zabiegu chirurgicznego lub innego inwazyjnego zabiegu należy wcześniej przerwać stosowanie tego leku (szczegółowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego).

W przypadku poważnych krwawień należy natychmiast przerwać stosowanie leku.

Ponieważ dabigatran wydalany jest głównie przez nerki, konieczne jest utrzymanie odpowiedniej diurezy. Może być usuwany z organizmu na drodze dializy.

Dostępny jest specyficzny środek odwracający działanie (Praxbind, idarucizumab) (szczegóły i dodatkowe porady dotyczące odwracania działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Praxbind).

Proszę wypełnić tę sekcję lub poprosić o to swojego lekarza.

### Informacja o pacjencie:

.....  
Imię i nazwisko pacjenta

.....  
Data urodzenia

.....  
Wskazanie do antykoagulacji

.....  
Dawkowanie leku Mirexan

**BIOFARM®**

**Biofarm Sp. z o.o.**  
ul. Wałbrzyska 13  
60-198 Poznań, Polska

Telefon: +48 61 665 15 00  
Fax: +48 61 665 15 05  
Email: [biofarm@biofarm.pl](mailto:biofarm@biofarm.pl)