

Dabigatran Etexilate Medical Valley (dabigatranetexilat)

FÖRSKRIVARGUIDE OM

- Strokeprevention vid förmaksflimmer
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), samt förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (DVT/LE)

Dessa rekommendationer beskriver endast indikationerna:

- Strokeprevention vid förmaksflimmer.
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (DVT/LE).

I denna vägledning ges rekommendationer för hur Dabigatran etexilate Medical Valley ska användas för att minimera blödningsrisken.

- Indikationer.
- Kontraindikationer.
- Perioperativ hantering.
- Dosering.
- Särskilda patientgrupper med potentiellt högre risk för blödning.
- Koagulationstester och hur de ska tolkas.
- Överdosering.
- Hantering av blödningskomplikationer.
- Dabigatran etexilate Medical Valley Patientinformationskort och rådgivning.

Denna förskrivarguide ersätter inte produktresumén för Dabigatran etexilate Medical Valley (SmPC).

Produktresumén och bipacksedeln finns tillgänglig på
<https://www.lakemedelsverket.se/sv/sok-lakemedelsfakta>

Indikationer

- Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer, med en eller flera riskfaktorer (SPAF), såsom tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA); ålder ≥ 75 år; hjärtsvikt (NYHA klass $\geq$ II); diabetes mellitus; hypertension.
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (DVT/LE).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Svår njurfunktionsnedsättning (CrCL < 30 ml/min).
- Pågående kliniskt signifikant blödning.
- Skada eller tillstånd som anses vara en betydande riskfaktor för blödning. Detta kan innefatta:
 - pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen.
 - förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk.
 - nyliga hjärn- eller ryggradsskador.
 - nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi.
 - nyligen genomgången intrakraniell blödning.
 - kända eller misstänkta esofagusvaricer.
 - arteriovenösa missbildningar.
 - vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Samtidig användning av annat antikoagulantium, till exempel:
 - ofraktionerat heparin (UFH).
 - lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin *etc*).
 - heparinderivat (fondaparinux *etc*).
 - orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban *etc*) såvida det inte specifikt handlar om övergång mellan antikoagulantibehandlingar, när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen eller när UFH ges under kateterablation vid förmaksflimmer.
- Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas påverka överlevnaden.
- Samtidig systemisk behandling med följande starka P-gp-hämmare: ketokonazol, ciklosporin, itraconazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir.
- Patienter med mekanisk hjärklaffprotes som fordrar antikoagulationsbehandling.

Dosering

	Dosrekommendationer
Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller fler riskfaktorer (stroke-prevention vid förmaksflimmer)	300 mg Dabigatran etexilate Medical Valley som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen
Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna	300 mg Dabigatran etexilate Medical Valley som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen efter behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar

Dossänkning

	Dosrekommendationer
Dossänkning rekommenderas	
Patienter ≥ 80 år	Daglig dos på 220 mg Dabigatran etexilate Medical Valley som tas som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen
Patienter som samtidigt använder verapamil	
Dossänkning ska övervägas	Daglig dos Dabigatran etexilate Medical Valley på 300 mg eller 220 mg bör väljas baserat på en individuell bedömning av tromboembolisk risk och blödningsrisk
Patienter 75-80 år	
Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 30-50 ml/min)	
Patienter med gastrit, esofagit eller gastroesofageal reflux	
Andra patienter med ökad blödningsrisk	

Behandlingstid

Indikation	Behandlingstid
Strokeprevention vid förmaksflimmer	Behandlingen är avsedd som långtidsbehandling
DVT/LE	Behandlingslängden ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av fördelarna med behandlingen jämfört med risken för blödning. Kort behandlingstid (minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången kirurgi, trauma, immobilisering) och längre behandlingstid bör baseras på permanenta riskfaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Rekommendation för mätning av njurfunktionen i alla patientgrupper

- Innan behandlingen med Dabigatran etexilate Medical Valley påbörjas bör njurfunktionen bedömas med hjälp av beräknat kreatininclearance (CrCL) enligt Cockcroft-Gault*-metoden för att exkludera patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (det vill säga kreatininclearance <30 ml/min).
- Njurfunktionen bör också bedömas vid misstanke om minskande njurfunktion under behandlingen (vid exempelvis hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).
- För äldre patienter (>75 år) och hos patienter med njurfunktionsnedsättning bör njurfunktionen bedömas minst en gång per år.

*Cockcroft-Gaults formel:

För kreatinin i mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{ålder [år]}) \times \text{vikt [kg]} (\times 0,85 \text{ för kvinnor})}{72 \times \text{serumkreatinin [mg/dl]}}$$

För kreatinin i µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{ålder [år]}) \times \text{vikt [kg]} (\times 0,85 \text{ för kvinnor})}{\text{serumkreatinin [µmol/l]}}$$

Övergång mellan behandlingar

Från Dabigatran etexilate Medical Valley kapslar till parenterala antikoagulantia

Efter den sista dosen Dabigatran etexilate Medical Valley rekommenderas att vänta 12 timmar före byte till ett parenteralt antikoagulantium.

Från parenterala antikoagulantia till Dabigatran etexilate Medical Valley kapslar

Avbryt behandlingen med parenteral antikoagulantia och påbörja behandling med Dabigatran etexilate Medical Valley 0-2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid behandlingsavslut för kontinuerlig behandling (till exempel intravenöst ofraktionerat heparin (UFH)).

Från Dabigatran etexilate Medical Valley till vitamin-K-antagonister (VKA)

Anpassa tid för behandlingsstart av vitamin-K-antagonisten så här:

- CrCL ≥50 ml/min, påbörja behandling med VKA 3 dagar innan Dabigatran etexilate Medical Valley-behandlingen avslutas.
- CrCL ≥30 – <50 ml/min, påbörja VKA 2 dagar innan Dabigatran etexilate Medical Valley-behandlingen avslutas.

Eftersom Dabigatran etexilate Medical Valley kan påverka International Normalized Ratio (INR), återspeglar INR-test effekten av VKA först två dagar efter avslutad behandling med Dabigatran etexilate Medical Valley. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.

Från vitamin-K-antagonister (VKA) till Dabigatran etexilate Medical Valley

Avbryt behandlingen med VKA. Dabigatran etexilate Medical Valley kan ges så snart INR är <2,0.

Elkonvertering (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Patienter kan fortsätta använda Dabigatran etexilate Medical Valley under elkonvertering.

Kateterablation vid förmaksflimmer (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Kateterablation kan genomföras hos patienter som står på Dabigatran etexilate Medical Valley-behandling 150 mg två gånger dagligen. Dabigatran etexilate Medical Valley-behandling behöver inte avbrytas under ingreppet. Det finns inga data tillgängliga för Dabigatran etexilate Medical Valley-behandling 110 mg två gånger dagligen.

Perkutan koronarintervention (PCI) med stentning (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår en PCI med stentning kan behandlas med Dabigatran etexilate Medical Valley i kombination med trombocytaggregationshämmare efter att hemostas har uppnåtts.

Administreringssätt

Dabigatran etexilate Medical Valley är avsett för oral användning.

- Dabigatran etexilate Medical Valley kan tas med eller utan mat. Kapslarna ska sväljas hela med ett glas vatten, för att underlätta transport till magsäcken.
- Kapseln ska inte krossas, tuggas eller tömmas på korn eftersom det kan öka risken för blödning.

Särskilda patientgrupper med ökad risk för blödning

Patienter som har en ökad blödningsrisk (se tabell 1) ska övervakas noga beträffande symtom på blödning eller anemi, speciellt vid kombinerade riskfaktorer. Om hemoglobin- och/eller hematokritvärdet oförklarligt minskar eller om blodtrycket sjunker bör man lokalisera eventuell blödning. Läkaren anpassar doseringen utifrån en bedömning av de fördelar och risker som finns för varje enskild patient (se ovan).

Med ett koagulationstest (se avsnittet om Koagulationstester och hur de ska tolkas) kan man identifiera patienter med ökad blödningsrisk som orsakats av för hög exponering av dabigatran. Om man upptäcker att en patient med hög blödningsrisk utsätts för en för hög exponering av dabigatran rekommenderas en dos på 220 mg (taget som en kapsel på 110 mg två gånger per dag). Om en kliniskt relevant blödning uppstår bör behandlingen avbrytas.

Det finns ett specifikt reverserande läkemedel (idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av Dabigatran etexilate Medical Valley antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning.

Tabell 1: Riskfaktorer som kan öka blödningsrisken*

Farmakodynamiska och -kinetiska faktorer	Ålder ≥ 75 år
Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran	Betydande: • Måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL 30-50 ml/min)[†] • Samtidig administrering med starka P-gp-hämmare[†] (se avsnitt Kontraindikationer) • Samtidig administrering med svaga till måttliga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor) Måttliga: • Låg kroppsvikt (<50 kg)
Farmakodynamiska interaktioner	• Acetylsalicylsyra och andra trombocyttaggregationshämmare såsom klopido­gel • NSAID • SSRI eller SNRI[†] • Andra läkemedel som kan påverka hemostasen
Sjukdomar/ingrepp som innebär särskild risk för blödning	• Medfödda eller förvärvade koagulationsrub­bningar • Trombocytopeni eller funktionella trombocytd­efekter • Esofagit, gastrit och gastroesofagal reflux • Nyligen genomförd biopsi eller större trauma • Bakteriell endokardit

* För särskilda patientgrupper som kräver reducerad dosering se avsnittet "Dosering".

[†] CrCL: Kreatinin-clearance; P-gp: P-glykoprotein; SSRI: Selektiva serotoninupptagshämmare; SNRI: serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare

Perioperativ hantering

Kirurgi och ingrepp

Patienter som behandlas med Dabigatran etexilate Medical Valley och som genomgår kirurgi eller invasiva procedurer har en förhöjd blödningsrisk. Därför kan behandlingen med Dabigatran etexilate Medical Valley tillfälligt behöva avbrytas vid kirurgisk behandling.

Clearance av dabigatran kan ta längre tid hos patienter med njurinsufficiens. Det måste man ta hänsyn till innan eventuella behandlingar påbörjas.

Akut kirurgi eller brådskande procedurer	Dabigatran etexilate Medical Valley bör sättas ut tillfälligt. Det finns ett specifikt reverserade läkemedel (idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av Dabigatran etexilate Medical Valleys antikoagulerande effekt krävs. Reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt utsätter patienterna för den risk för tromboembolism som är knuten till deras bakomliggande sjukdom. Dabigatran etexilate Medical Valley-behandling kan återinsättas 24 timmar efter administrering av idarucizumab, om patienten är kliniskt stabil och adekvat hemostas har uppnåtts.
Mindre brådskande kirurgi/procedurer	Dabigatran etexilate Medical Valley bör sättas ut tillfälligt. Det kirurgiska ingreppet/proceduren bör om möjligt skjutas upp till minst 12 timmar efter senaste dosen dabigatran. Om kirurgi av medicinska skäl inte kan senareläggas kan det innebära en ökad blödningsrisk. Risken för blödning i samband med proceduren bör vägas mot hur brådskande det medicinska behovet för proceduren är (för elkonvertering se ovan).
Elektiv kirurgi	Dabigatran etexilate Medical Valley bör om möjligt sättas ut minst 24 timmar innan kirurgiska ingrepp eller invasiva procedurer. Överväg att sätta ut Dabigatran etexilate Medical Valley 2-4 dagar innan kirurgi hos patienter med förhöjd blödningsrisk eller vid större operationer där fullständig hemostas kan behövas. Tabell 2 summerar Riktlinjer för behandlingsavbrott.

Tabell 2: Riktlinjer för behandlingsavbrott inför invasiva eller kirurgiska ingrepp

Njurfunktion (CrCL, ml/min)	Uppskattad halveringstid (timmar)	Dabigatran etexilate Medical Valley bör sättas ut inför elektiv kirurgi	
		Hög blödningsrisk eller omfattande kirurgi	Normal risk
≥80	~13	2 dagar före	24 timmar före
≥50 – <80	~15	2-3 dagar före	1-2 dagar före
≥30 – <50	~18	4 dagar före	2-3 dagar före (>48 timmar)

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunktion

Risken för spinal eller epiduralt hematoma kan vara ökad vid traumatisk eller upprepad punktion samt vid förlängd användning av epiduralkatetrar. Efter att katetern tagits bort bör åtminstone 2 timmar förflyta innan den första dosen Dabigatran etexilate Medical Valley ges. Täta observationer av neurologisk funktion och symtom på spinalt eller epiduralt hematoma krävs för dessa patienter.

Koagulationstester och hur de ska tolkas

Behandling med Dabigatran etexilate Medical Valley kräver ingen klinisk rutinövervakning.

Vid en misstänkt överdos, i akutfall eller före operation bör man bedöma koagulationsstatus hos patienter som behandlas med Dabigatran etexilate Medical Valley.

• INR (International Normalised Ratio)

INR är inte tillförlitligt för patienter som använder Dabigatran etexilate Medical Valley och bör inte utföras.

• aPTT (Activated Partial Thromboplastin Time)

aPTT test ger ett ungefärligt mått på graden av antikoagulation men är inte lämpat för en exakt kvantifiering av antikoagulationseffekten.

• dTT (Dilute Thrombin Time), TT (Thrombin Time), ECT (Ecarin Clotting Time)

Det finns en klar korrelation mellan plasmakoncentrationen av dabigatran och graden av antikoagulationseffekt. För kvantitativa mått på plasmakoncentrationer av dabigatran har flera kalibrerade tester baserade på utspädd trombintid (dTT) utvecklats. Ett utspädd trombintidsmått (dTT)-mått där plasmakoncentrationen av dabigatran är >200 ng/ml före nästa läkemedelsintag kan vara förenat med en högre blödningsrisk. Ett normalt dTT-mått indikerar att dabigatran inte har någon kliniskt relevant antikoagulationseffekt. TT och ECT kan ge användbar information, men testen är inte standardiserade.

Tabell 3: Gränsvärden vid dalvärde (det vill säga precis innan intag av nästa dos) för koagulationstest som kan förknippas med en ökad blödningsrisk.

Observera: att falskt förlängda värden kan förekomma de första 2-3 dagarna efter kirurgi.

Test (dalvärde)	
dTT [ng/ml]	>200
ECT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	>3
aPTT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	>2
INR	Bör ej utföras

Tidpunkt: Antikoagulatoriska parametrar påverkas av den tidpunkt då blodprovet togs i förhållande till när den senaste dosen gavs. Ett blodprov som tagits 2 timmar efter intag av Dabigatran etexilate Medical Valley (~högsta nivå) kommer att ge ett annat (högre) resultat i alla koagulationstester jämfört med ett blodprov som tagits 10-16 timmar (lägsta nivå) efter intag av samma dos.

Överdoser

Om man misstänker att en överdosering har skett kan man använda koagulationstester för att bedöma blödningsrisken. En för hög grad av antikoagulation kan innebära att man behöver göra ett uppehåll i behandlingen med Dabigatran etexilate Medical Valley. Eftersom dabigatran huvudsakligen utsöndras via njurarna är det viktigt att upprätthålla adekvat diures. Eftersom proteinbindningsgraden är låg kan dabigatran dialyseras, men utifrån de kliniska studierna finns begränsad klinisk erfarenhet som visar att denna metod är användbar. Överdoser av Dabigatran etexilate Medical Valley kan leda till blödning. Om blödningskomplikationer uppträder måste behandlingen med Dabigatran etexilate Medical Valley sättas ut och orsaken till blödningen undersökas (se avsnittet om Hantering av blödningskomplikationer). Allmänna stödåtgärder såsom oralt givet aktivt kol kan övervägas för att minska absorptionen av dabigatran.

Hantering av blödningskomplikationer

Det finns ett specifikt reverserande läkemedel (idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av Dabigatran etexilate Medical Valleys antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning eller vid akut kirurgi/brådskande procedurer.

Beroende på den kliniska situationen ska lämplig understödande behandling, såsom exempelvis kirurgisk hemostas och volymersättning användas. Man bör även överväga administration av blod, färskfrusen plasma och/eller trombocytkoncentrat (vid förekomst av trombocytopeni eller då långtidsverkande trombocytfunktionshämmande läkemedel har använts).

Behandling med faktorkoncentrat (aktiverat eller icke aktiverat) eller rekombinant faktor VIIa kan beaktas. Kliniska data är dock mycket begränsade.

Dabigatran etexilate Medical Valley patientinformationskort och rådgivning

Ett patientinformationskort är inkluderat i Dabigatran etexilate Medical Valley-förpackningen. Patienten ska instrueras att alltid bära med sig patientinformationskortet och att det ska uppvisas vid kontakter med sjukvården. Patienten ska informeras om vikten av att följa ordinationen och om vilka symtom eller tecken som tyder på blödning och i vilka fall vård ska uppsökas.

Rapportering av biverkningar

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla allvarliga biverkningar som misstänks vara orsakade av Dabigatran etexilate Medical Valley, i enlighet med svenska föreskrifter.

Om du känner till några misstänkta biverkningar relaterad till användningen av Dabigatran etexilate Medical Valley inklusive kliniskt signifikanta fotosensitivitetsreaktioner och hudutslag, läkemedelsindicerad leverskada, kliniskt signifikanta onormala leverfunktionstester, eller andra kliniskt signifikanta biverkningar, vänligen rapportera dessa till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se.

Kontaktuppgifter

För information, frågor om och beställning av riskhanteringsmaterial för Dabigatran etexilate Medical Valley, kontakta Medical Valley via safety@medicalvalley.se.

Källförteckning:

PRADAXA® (dabigatranetexilat) – FÖRSKRIVARGUIDE OM Strokeprevention vid förmaksflimmer och Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), samt förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (DVT/LE) (SENAST GRANSKAD AV LÄKEMEDELSVERKET: 2020-02-27)

