

# Dabigatran Etexilate Medical Valley (dabigatranetexilat)

## FÖRSKRIVARGUIDE

### Om profylax mot venös tromboembolisk sjukdom

De rekommendationer som ges i den här informationen till förskrivare beskriver endast hur Dabigatran etexilate Medical Valley ska användas vid primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom vid ortopedisk kirurgi med dosering en gång per dag.

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

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

- Indikation.
- 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).

### Indikationer

Primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom hos vuxna patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft eller knäled (pVTEp).

## 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 hjärtklaffprotes som fordrar antikoagulationsbehandling.

## Dosering

|                                                                 | Behandling initieras på operationsdagen 1-4 timmar efter avslutad operation | Underhållsdos med början första dagen efter operation                                    | Behandlingstid med underhållsdos |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Patienter som genomgått elektiv total protesoperation i knäled  | 1 kapsel Dabigatran etexilate Medical Valley à 110 mg                       | 220 mg Dabigatran etexilate Medical Valley en gång per dag, taget som 2 kapslar à 110 mg | 10 dagar                         |
| Patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höftled |                                                                             |                                                                                          | 28-35 dagar                      |

**Observera:** Vid inadekvat hemostas i den postoperativa fasen ska initieringen av behandlingen skjutas upp. Om behandlingen inte startar under operationsdagen ska behandlingen initieras med 2 kapslar en gång per dag.

## Dossänkning

|                                                                                                  | Behandling initieras på operationsdagen 1-4 timmar efter avslutad operation | Underhållsdos med början första dagen efter operation                                   | Behandlingstid med underhållsdos                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patienter med måttlig njurfunktions-nedsättning (kreatinin-clearance [CrCL] 30-50 ml/min)</b> | 1 kapsel Dabigatran etexilate Medical Valley à 75 mg                        | 150 mg Dabigatran etexilate Medical Valley en gång per dag, taget som 2 kapslar à 75 mg | 10 dagar (vid protesoperation i knäled) eller 28-35 dagar (vid protesoperation i höftled) |
| <b>Patienter som samtidigt använder verapamil, amiodaron, kinidin</b>                            |                                                                             |                                                                                         |                                                                                           |
| <b>Patienter som är 75 år eller äldre</b>                                                        |                                                                             |                                                                                         |                                                                                           |

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och samtidig behandling med Dabigatran etexilate Medical Valley och verapamil, bör en dossänkning till 75 mg en gång per dag, övervägas.

## 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).

### \*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 24 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)).

## 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. 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 en kliniskt relevant blödning uppstår bör behandlingen avbrytas.

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.

**Tabell 1: Riskfaktorer som kan öka blödningsrisken\***

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmakodynamiska och -kinetiska faktorer                 | Ålder $\geq 75$ år                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran             | Betydande: <ul style="list-style-type: none"><li>• Måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL 30-50 ml/min)<sup>†</sup></li><li>• Samtidig administrering med starka P-gp-hämmare<sup>†</sup> (se avsnitt Kontraindikationer)</li><li>• Samtidig administrering med svaga till måttliga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor)</li></ul> Måttliga: <ul style="list-style-type: none"><li>• Låg kroppsvikt (&lt;50 kg)</li></ul> |
| Farmakodynamiska interaktioner                           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Acetylsalicylsyra och andra trombocytaggregationshämmare såsom klopido­gel</li><li>• NSAID</li><li>• SSRI eller SNRI<sup>†</sup></li><li>• Andra läkemedel som kan påverka hemostasen</li></ul>                                                                                                                                                                                                                |
| Sjukdomar/ingrepp som innebär särskild risk för blödning | <ul style="list-style-type: none"><li>• Medfödda eller förvärvade koagulationsrub­bningar</li><li>• Trombocytopeni eller funktionella trombocytd­efekter</li><li>• Esofagit, gastrit och gastroesofagal reflux</li><li>• Nyligen genomförd biopsi eller större trauma</li><li>• Bakteriell endokardit</li></ul>                                                                                                                                        |

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

<sup>†</sup> 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 Valleys 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 | <p>Dabigatran etexilate Medical Valley bör sättas ut tillfälligt. Det finns ett specifikt reverserat läkemedel (idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av Dabigatran etexilate Medical Valleys antikoagulerande effekt krävs.</p> <p>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.</p> |
| 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.                                                                                                                                                                                            |
| 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 spinalt eller epiduralt hematoma kan vara ökad vid traumatisk eller upprepad punktion samt vid förlängd användning av epiduralkatetrar. Efter att katetern tas bort bör åtminstone 2 timmar förflyta innan den första dosen Dabigatran etexilate Medical Valley ges. Tåta 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.

### • En plasmanivå av >67 ng/ml av dabigatran plasmakoncentration 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]                                | >67            |
| ECT [x-faldig övre gräns för normalvärde]  | Inga data*     |
| aPTT [x-faldig övre gräns för normalvärde] | >1,3           |
| INR                                        | Bör ej utföras |

\*ECT har inte mätts vid profylax mot VTE efter elektiv total protesoperation i höft eller knäled med dosering 220 mg Dabigatran etexilate Medical Valley en gång dagligen.

**Tidpunkt:** Antikoagulatoriska parametrar påverkas av den tidpunkt då blodprovet togs liksom av 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 20-28 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

Hälsö- 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](http://www.lakemedelsverket.se).

## Kontaktuppgifter

För information, frågor om och beställning av riskhanteringsmaterial för Dabigatran etexilate Medical Valley, kontakta Medical Valley via [safety@medicalvalley.se](mailto:safety@medicalvalley.se).

## Källförteckning:

PRADAXA® (dabigatranetexilat) – FÖRSKRIVARGUIDE Om profylax mot venös tromboembolisk sjukdom (SENAST GRANSKAD AV LÄKEMEDELSVERKET: 2020-02-27)