

Dabigatran Etexilate Zentiva

Förskrivarguide

Dessa rekommendationer beskriver indikationerna:

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

I denna vägledning ges rekommendationer för hur dabigatran ska användas för att minimera blödningsrisken

Dabigatran Etexilate Zentiva Patientinformationskort och rådgivning

Indikationer

Kontraindikationer

Dosering

Särskilda patientgrupper med potentiellt högre risk för blödning

Perioperativ hantering

Koagulationstester och hur de ska tolkas

Överdosering

Hantering av blödningskomplikationer

Denna förskrivarguide ersätter inte produktresumén som kan hämtas på www.fass.se och www.lakemedelsverket.se

PATIENTINFORMATIONSKORT OCH RÅDGIVNING

Ett patientinformationskort är inkluderat i Dabigatran Etexilate Zentiva-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.

INDIKATIONER

Prevention av:

- Stroke og systemisk emboli hos voksne patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer, med en eller flera risifaktorer (SPAF), såsom:
 - Tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TCI);
 - ålder ≥ 75 years,
 - hjärtsvikt (NYHA klass $\geq$ II),
 - diabetes mellitus,
 - hypertension.

Behandling av:

- djup venetrombos (DVT)
- lungeemboli (LE)

Förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna

KONTRAINDIKATIONER

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Svår njurfunktionsnedsättning (CrCL < 30 ml/min) hos vuxna patienter
- 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,
 - ofraktionerat heparin (UFH)
 - lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc.)
 - heparinderivat (fondaparinux etc.)
 - oral antikoagulans (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

Rekommenderad daglig dos **två gånger dagligen**

DABIGATRAN

150 mg

INDIKATION	DOSREKOMENDATION
Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer, med en eller flera riskfaktorer (SPAF– stroke prevention in atrial fibrillation)	300 mg dabigatran, som 1 kapsel á 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, som 1 kapsel á 150 mg två gånger dagligen efter behandling med ett parenteralt antikoagulantium i minst 5 dagar.

Behandling med parenteralt antikoagulantium → Avbryt efter ≥ 5 dagar → Påbörja dabigatran

Dossänkning

Lägre dos för speciella patientgrupper, två gånger dagligen.

Dosrekommendation	
Dossänkning rekommenderas	
Patienter 80 år eller äldre	220 mg dabigatran, som 1 kapsel á 110 mg två gånger dagligen.
Patienter som samtidigt använder verapamil	
Dossänkning ska övervägas	
Patienter 75 – 80 år	300 mg eller 220 mg dabigatran bör väljas baserat på en individuell bedömning av tromboembolisk risk och blödningsrisk.
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 (SPAF)	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 njurfunktion i alla patientgrupper

- **Innan behandlingen med dabigatran 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-Gault formula

For creatinine in mg/dL

$$\frac{(140 - \text{age [years]}) \times \text{weight [kg]} (\times 0.85 \text{ if female})}{72 \times \text{serum creatinine [mg/dL]}}$$

For creatinine in µmol/L

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{age [years]}) \times \text{weight [kg]} (\times 0.85 \text{ if female})}{\text{serum creatinine [µmol/L]}}$$

Byte

Från behandling med dabigatran Zentiva till parenteralt antikoagulantium.

Efter den sista dosen dabigatran rekommenderas att vänta 12 timmar före byte till ett parenteralt.

Senaste dosen av dabigatran → Vänta 12 timmar → Påbörja injicerbart antikoagulantium och avsluta dabigatran.

Från parenterala antikoagulantia till dabigatran Zentiva

Avbryt behandlingen med parenteral antikoagulantium och påbörja behandling med dabigatran 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]).

Tidigare injicerbart antikoagulantium → Påbörja dabigatran 0–2 timmar före nästa dos av injicerbart antikoagulantium ska administreras → Ge inte nästa dos av injicerbart antikoagulantium

Behandling med dabigatran Zentiva till vitamin-K-antagonister (VKA)

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

- $\text{CrCL} \geq 50 \text{ ml/min}$, påbörja behandling med VKA 3 dagar innan dabigatranbehandlingen avslutas.
- $\text{CrCL} \geq 30 < 50 \text{ ml/min}$, påbörja VKA 2 dagar innan dabigatranbehandlingen avslutas.

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

Från VKA till dabigatran Zentiva

Avbryt behandlingen med VKA. dabigatran kan ges så snart INR är $< 2,0$.

Elkonvertering

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas för prevention av stroke och systemisk embolism kan fortsätta använda dabigatran under elkonvertering.

Kateterablation vid förmaksflimmer

Kateterablation kan genomföras hos patienter strokeprevention vid förmaksflimmer som står på dabigatranbehandling 150 mg två gånger dagligen. Dabigatranbehandling behöver inte avbrytas under ingreppet. Det finns inga data tillgängliga för dabigatranbehandling 110 mg två gånger dagligen.

Perkutan koronarintervention (PCI) med stenting

SPAF-patienter med ikke-valvulær atrieflimren, der gennemgår PCI med stenting, kan behandles med dabigatran i kombination med trombocythæmmende midler, efter der er opnået hæmostase.

Administreringssätt

- Dabigatran är avsett för oral användning.
- Dabigatran 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.
- Dabigatran ska förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

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 dabigatrans 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) Mindre betydning: • Låg kroppsvikt hos vuxna (< 50 kg)
Farmakodynamiska interaktioner	• Acetylsalicylsyra och andra trombocyttaggregationshämmare såsom klopido­grel • 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: Kreatininclearance; P-gp: P-glykoprotein.

SSRIs: Selektiva serotoninupptagshämmare; SNRI: serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare.

Perioperativ hantering

Kirurgi och ingrepp

Patienter som behandlas med dabigatran och som genomgår kirurgi eller invasiva procedurer har en förhöjd blödningsrisk. Därför kan behandlingen med dabigatran 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. Se även avsnittet **SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER MED ÖKAD RISK FÖR BLÖDNING**

Akut kirurgi eller brådskande procedurer

Dabigatran bör sättas ut tillfälligt. Det finns ett specifikt reverserat läkemedel idarucizumab tillgängligt när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs. Hemodialys kan också avlägsna dabigatran. Reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt utsätter patienterna för den risk för tromboemboli som är knuten till deras bakomliggande sjukdom. Dabigatranbehandling kan återinsättas 24 timmar efter administrering av idarucizumab, om patienten är kliniskt stabil och adekvat hemostas har uppnåtts.

Mindre brådskande kirurgi/procedurer

Dabigatran 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 bör om möjligt sättas ut minst 24 timmar innan kirurgiska ingrepp eller invasiva procedurer. Överväg att sätta ut dabigatran 2-4 dagar innan kirurgi hos patienter med förhöjd blödningsrisk eller vid större operationer där fullständig hemostas kan behövas. (Se tabell 2).

Tabell 2: Riktlinjer för behandlingsavbrott inför invasiva eller kirurgiska ingrepp

Njurfunktion (CrCL mL/min)	Uppskattad halveringstid (timmar)	Dabigatran 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

Procedurer såsom spinalanestesi kan kräva fullständig hemostatisk funktion. 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 administreras. Täta observationer av neurologiska tecken och symtom på spinalt eller epiduralt hematoma krävs för dessa patienter.

Koagulationstestser och hur de ska tolkas

Behandling med Dabigatran kräver ingen klinisk rutinövervakning. Vid en misstänkt överdos, i akutfall eller före operation bör man bedöma koagulationsstatus hos patienter som behandlas med dabigatran. Tillgängliga testmetoder beskrivs nedan. Mer information finns i produktresumén.

- **INR** - är inte tillförlitligt för patienter som använder dabigatran 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 på **> 200 ng/ml plasmakoncentration av dabigatran 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 hos vuxna. Observera: att falskt förlängda värden kan förekomma de första 2–3 dagarna efter kirurgi och att resultaten därför bör tolkas med försiktighet.

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 (~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

En för hög grad av antikoagulation kan innebära att man behöver göra ett uppehåll i behandlingen med dabigatran. 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. 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. Överdoserings av dabigatran kan leda till blödning. Om blödningskomplikationer uppträder måste behandlingen med dabigatran 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 af blödningskomplikationer

Det finns ett specifikt reverserande läkemedel idarucizumab tillgängligt när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning eller ved akut kirurgi/brådskande procedurer.

Beroende på den kliniska situationen ska lämplig understödjande behandling, såsom exempelvis kirurgisk hemostas och volymersättning användas. Man bör även överväga administration av blod, färskfrusen plasma och/eller trombocyt koncentrat (vid förekomst av trombocytopeni eller då långtidsverkande trombocyt funktionshämmande läkemedel har använts). Behandling med faktorkoncentrat (aktiverat eller icke aktiverat) eller rekombinant faktor VIIa kan beaktas. Kliniska data är dock mycket begränsade

Rapportering av biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se