

Dabigatran Etexilate Zentiva

Förskrivarguide

Dessa rekommendationer beskriver indikationerna:

- Behandling av venös tromboemboli(VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter från födseln till under 18 års ålder

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

PATIENTINFORMATIONSKORT OCH RÅDGIVNING

Ett patientinformationskort är inkluderat i Dabigatran Etexilate Zentiva-förpackningen. Patienten eller vårdgivaren ska instrueras att alltid bära med sig patientinformationskortet och att det ska uppvisas vid kontakter med sjukvården. Patienten eller vårdgivaren 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.

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

INDIKATIONER

Behandling av venös tromboemboli(VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter från födseln till under 18 års ålder

KONTRAINDIKATIONER

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- eGFR <50 mL/min/1.73m²
- 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 antikoagulant (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, itrakonazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir
- Patienter med mekanisk hjärklaffprotes som fordrar antikoagulationsbehandling

DOSERING

Dabigatran Etexilate Zentiva 75 mg, 110 mg, 150 mg kapslar.

Dabigatran kapslar kan användas till barn från 8 års ålder som kan svälja kapslarna. Det finns andra åldersanpassade dosformer för behandling av barn under 8 år.

Vid byte mellan formuleringarna kan den föreskrivna dosen behöva ändras. Den dos som anges i den relevanta doseringstabellen för en formulering bör ordineras baserat på barnets vikt och ålder.

Dabigatran bör tas två gånger dagligen, en dos på morgonen och en dos på kvällen, ungefär vid samma tidpunkt varje dag. Doseringsintervallet bör vara så nära 12 timmar som möjligt.

Den rekommenderade dosen av dabigatran kapslar är baserad på patientens vikt och ålder enligt **tabell 1**. Dosen ska justeras efter vikt och ålder allteftersom behandlingen fortskrider.

För vikt- och ålderskombinationer som inte anges i doseringstabellen kan ingen doseringsrekommendation ges.

Tabell 1: Engångsdos och totala dagliga doser av dabigatran i milligram (mg) i vikt i kilogram (kg) och patientens ålder i år

Vikt /ålder kombinationer		Engångsdos i mg	Total daglig dos i mg
Vikt i kg	Ålder		
11 til <13	8 til <9	75	150
13 til <16	8 til <11	110	220
16 til <21	8 til <14	110	220
21 til <26	8 til <16	150	300
26 til <31	8 til <18	150	300
31 til <41	8 til <18	185	370
41 til <51	8 til <18	220	440
51 til <61	8 til <18	260	520
61 til <71	8 til <18	300	600
71 til <81	8 til <18	300	600
>81	10 til <18	300	600

Engångsdoser som kräver kombinationer av mer än en kapsel:

300 mg: två 150 mg kapslar eller fyra 75 mg kapslar

260 mg: en 110 mg plus en 150 mg kapsel eller 110 mg plus två 75 mg kapslar

220 mg: två 110 mg kapslar

185 mg: en 75 mg plus en 110 mg kapsel

150 mg: en 150 mg kapsel eller två 75 mg kapslar

Rekommendation för mätning av njurfunktion i alla patientgrupper.

- Före insättning av dabigatran till pediatrika patienter bör glomerulär filtrationshastighet (eGFR) beräknas med användning av Schwartz formel (den metod som används för kreatininbedömning ska kontrolleras med lokalt laboratorium).
- Behandling med dabigatran till pediatrika patienter med $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
- Patienter med $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ska behandlas med dosen enligt relevant doseringstabell ovan (se doseringsalgoritmer).

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)

Pediatrika patienter: $\geq 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$, påbörja behandling med VKA 3 dagar innan dabigatranbehandlingen avslutas.

Dabigatran + Påbörja VKA → fortsatt dabigatran 3 dage → avsluta dabigatran → fortsatt VKA

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.

VKA till dabigatran Zentiva

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

Administreringssätt

Dabigatran Etexilate Zentiva 75 mg, 110 mg, 150 mg kapslar

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.

SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER MED ÖKAD RISK FÖR BLÖDNING

Patienter som har en ökad blödningsrisk (**se tabell 2**) 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. När kliniskt relevant blödning uppstår ska behandlingen avbrytas. För ytterligare information se "Koagulationstester och deras tolkning".

Effekt och säkerhet för det specifikt reverserande läkemedlet idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

Tabell 2:

Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran	• 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) • Samtidig användning av P-gp-hämmare har inte studerats hos pediatrika patienter men kan öka blödningsrisken
Farmakodynamiske interaktioner	• Acetylsalicylsyra och andra trombocyttaggregationshämmare såsom klopido­grel • NSAID • SSRI eller SNRI[#] • Andra läkemedel som kan påverka hemostasen

Sygdomme/procedure med særlig blødningsrisiko

- Medfødte eller forværvade koagulationsrubbninger
- Trombocytopeni eller funktionelle trombocytdefekter
- Esofagit, gastrit og gastroesofagal reflux
- Nyligen gennemført biopsi eller større trauma
- Bakteriell endokardit

* For særskilte patientgrupper som kræver reduceret dosering se afsnittet Dosering.

† CrCL: Kreatininclearance; P-gp: P-glykoprotein.

SSRIs: Selektive serotoninopptagshæmmere; SNRI: serotonin-noradrenalinopptagshæmmere.

Perioperativ hantering

Kirurgi och ingrepp

Patienter som behandlas med dabigatran och som genomgår kirurgi eller invasive procedurer har en förhöjd blødningsrisk. 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.

Akut kirurgi eller brådskande procedurer

Dabigatran bör sättas ut tillfälligt. Hemodialys kan avlägsna dabigatran. Reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt utsätter patienterna för den risk för tromboemboli som är knuten till deras bakomliggande sjukdom.

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 blødningsrisk. Risken för blødning i samband med proceduren bör vägas mot hur brådskande det medicinska behovet för proceduren är.

Elektiv kirurgi

Dabigatran bör om möjligt sättas ut minst 24 timmar innan kirurgiska ingrepp eller invasive procedurer. Överväg att sätta ut dabigatran 2-4 dagar innan kirurgi hos patienter med förhöjd blødningsrisk eller vid större operationer där fullständig hemostas kan behövas. (**Se tabell 3**).

Tabell 3: Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos pediatrika patienter

Njurfunktion (eGFR i ml/min/1.73m ²)	Dabigatran bör sättas ut inför elektiv kirurgi
≥ 80	24 timmar före
50 - 80	2 dagar före
< 50	Dessa patienter har inte studerats (se avsnitt Kontraindikationer).

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.

Koagulationstester 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.

- **INR** - är inte tillförlitligt för patienter som använder dabigatran och bör inte utföras.
- **Utsädd trombintid (dTT), ecarin-koaguleringsstid (ECT) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)** kan ge användbar information, men resultaten bör tolkas med försiktighet på grund av variabilitet mellan tester.
- Koagulationstesttrösklar vid dalgång för pediatrika patienter som kan vara associerade med en ökad risk för blödning är inte kända

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. 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 kan leda till blödning. Om blödningskomplikationer uppträder måste behandlingen med dabigatran sättas ut och orsaken till blödningen undersökas (se avsnittet om Hantering av blödningskomplikationer).

Hantering af blödningskomplikationer

Effekt och säkerhet för det specifikt reverserande läkemedlet idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan också avlägsna dabigatran. Beroende på den kliniska situationen ska lämplig understödjande behandling, såsom exempelvis kirurgisk hemostas och volymersättning användas.

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