

Dabigatran Etexilate Zentiva

Förskrivarguide

Dessa rekommendationer beskriver indikationerna:

- Primär prevention av venös tromboemboli (VTE) hos vuxna patienter som genomgått planerad helprotesoperation i höft- eller knäled.

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

Indikationer

Kontraindikationer

Dosering

Särskilda patientgrupper med potentiellt högre risk för blödning

Perioperativ hantering

Koagulationstester och hur de ska tolkas

Överdosering

Hantering av blödningskomplikationer

Dabigatran Etexilate Zentiva Patientinformationskort och rådgivning

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

Primär prevention av venös tromboemboli (VTE) hos vuxna patienter som genomgått planerad helprotesoperation i höft- eller knäled.

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 antikoagulant (warfarin, rivaroxaban, apixaban etc.)
- såvida det inte specifikt handlar om övergång mellan antikoagulantbehandlingar, 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

Rekommenderad daglig dos **två gånger dagligen**

DABIGATRAN

220 mg

Observera: Om postoperativ hemostas ej är säkrad ska behandlingen skjutas upp. Om behandlingen inte startas på operationsdagen ska behandlingen inledas med 2 kapslar en gång dagligen.

	Behandlingsstart på operationsdagen, 1-4 timmar efter avslutad operation	Underhållsdos från första dagen efter operationen	Underhålls-behandlingens längd
Primär prevention av VTE hos vuxna patienter som genomgått planerad helprotesoperation i knäleden.	1 kapsel á 110 mg dabigatran	220 mg dabigatran som tas som 2 kapslar á 110 mg en gång dagligen.	10 dagar
Primär prevention av VTE hos vuxna patienter som genomgått planerad helprotesoperation i höftleden			28 – 35 dagar

Dossänkning

	Behandlingsstart på operationsdagen, 1-4 timmar efter avslutad operation	Underhållsdos från första dagen efter operationen	Underhålls-behandlingens längd
Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) 30-50 ml/min) Patienter som samtidigt behandlas med verapamil, amiodaron eller kinidin Patienter som är äldre än 75 år	1 kapsel á 75 mg dabigatran	150 mg dabigatran som 2 kapslar á 75 mg en gång dagligen.	10 dagar (knäprotesoperation) Eller 28 – 35 dagar (höftprotesoperation)

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och som samtidigt behandlas med verapamil, bör en dossänkning till 75 mg en gång dagligen övervägas.

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)

*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 24 timmar före byte till ett parenteralt antikoagulantium.

Senaste dosen av dabigatran → Vänta 24 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

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. 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 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 trombocyt aggregationshämmare såsom klopido-rel • 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 reverserande 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.

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 **> 67 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)	>67
ECT (x-faldig övre gräns för normalvärde)	>inga data*
aPTT (x-faldig övre gräns för normalvärde)	>1,3
INR	Bör ej utföras

* ECT testades inte hos patienter under VTE-preventionsbehandling med 220 mg Dabigatran Accord en gång dagligen efter höft- eller knäprotesoperationer.

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

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.

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). Allmänna stödåtgärder såsom oralt givet aktivt kol kan övervägas för att minska absorptionen av dabigatran.

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.

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 vid akut kirurgi/brådskande procedurer.

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