

Dabigatran etexilate Sandoz 75 mg hårda kapslar

Dabigatran etexilate Sandoz 110 mg hårda kapslar

Dabigatran etexilate Sandoz 150 mg hårda kapslar

FÖRSKRIVARGUIDE

Dessa rekommendationer beskriver endast indikationerna:

- **Prevention av stroke vid förmaksflimmer**
- **Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (DVT/LE).**
- **Primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled.**
- **Behandling av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter från 8 år till under 18 års ålder.**

I denna vägledning ges rekommendationer för hur Dabigatran etexilate Sandoz 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.
- Överdosing.
- Hantering av blödningskomplikationer.
- Dabigatran etexilate mesilate Patientinformationskort och rådgivning.

Denna förskrivarguide ersätter inte produktresumén för Dabigatran etexilate Sandoz (SmPCs)^{1,2,3}.

INNEHÅLL

• Dabigatran etexilate Sandoz Patientinformationskort och rådgivning	3
• Indikationer	3
• Kontraindikationer	3
• Dosering	4
• Särskilda patientgrupper med potentiellt högre risk för blödning	5
• Perioperativ hantering	16
• Koagulationstester och hur de ska tolkas	17
• Överdoserings.....	18
• Hantering av blödningskomplikationer	19



DABIGATRAN ETEXILATE SANDOZ PATIENTINFORMATIONSKORT OCH RÅDGIVNING

Ett Dabigatran etexilate Sandoz patientinformationskort är inkluderat i Dabigatran etexilate Sandoz förpackningen. Patienten eller vårdaren av en pediatrik patient ska instrueras att alltid bära med sig patientinformationskortet och att det ska uppvisas vid kontakter med sjukvården. Patienten eller vårdaren av en pediatrik patient 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^{1,2}

- Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna med ickevalvulärt förmaksflimmer (NVAF), 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).
- Primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled.
- Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter från 8 år till under 18 års ålder.



KONTRAINDIKATIONER^{1,2}

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Svår njurfunktionsnedsättning (CrCL <30 mL/min) hos vuxna; eGFR <50 mL/min/1,73 m² hos pediatrika patienter.
- Pågående kliniskt signifikant blödning.
- Skada eller tillstånd som anses vara en significant riskfaktor för större 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 aneurysmer eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Samtidig behandling med andra antikoagulantia, till exempel:
 - Ofraktionerat heparin (UFH)
 - Lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc.)
 - Heparinderivat (fondaparinux etc.)
 - Orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban etc.).Detta 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: systemisk ketokonazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir
- Hjärtklaffproteser som fordrar antikoagulationsbehandling



Dosrekommendationerna vid prevention av stroke vid förmaksflimmer och behandling och förebyggande av DVT och LE hos vuxna¹

**REKOMMENDERAD
DAGLIG DOS HOS
VUXNA¹**

**Dabigatran-
etexilat 150 mg**

TVÅ GÅNGER DAGLIGEN

	Dosrekommendationer
Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller fler riskfaktorer (stroke-prevention vid förmaksflimmer)	300 mg dabigatranetexilat 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 dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen efter behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar



Behandling
med parenteralt
antikoagulant



Stopp efter
≥5
dagar



Start
dabigatran-
etexilat



LÄGRE DOS FÖR SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER*²

Dabigatran-
etexilat 110 mg

TVÅ GÅNGER DAGLIGEN

Dosrekommendationer	
Dossänkning rekommenderas	
Patienter ≥80 år	Daglig dos på 220 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen
Patienter som samtidigt använder verapamil	
Dossänkning ska övervägas	
Patienter 75-80 år	Daglig dos dabigatranetexilat på 300 mg eller 200 mg 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	

**Prevention av stroke vid förmaksflimmer; behandling av DVToch LE, och förebyggande av återkommande DVToch LE.*

Behandlingstid

Indikation	Behandlingstid
Stroke-prevention 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.



Dosrekommendationer vid indikationerna primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled^{1,2}

REKOMMENDERAD

DAGLIG DOS²

**Dabigatran-
etexilat 220 mg**

**Taget som 2 kapslar à 110 mg
en gång per dag**

	Behandlingen 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 à 110 mg dabigatranetexilat	220 mg dabigatran-etexilat 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

LÄGRE DOS FÖR

SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER^{*3}

**Dabigatran-
etexilat 150 mg**

**Taget som 2 kapslar à 75 mg
en gång per dag**

	Behandling som initieras på operationsdagen 1- 4 timmar efter avslutad operation	Underhållsdos med början första dagen efter operation	Behandlingstid med underhållsdos
Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance [CrCL] 30-50 mL/min)	1 kapsel à 75 mg dabigatranetexilat	150 mg dabigatran-etexilat 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)
Patienter som samtidigt använder verapamil, amlodoran, kinidin			
Patienter som är 75 år eller äldre			

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

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



Dosrekommendationer vid behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriska patienter från 8 år till under 18 års ålder^{1,2}

Dabigatran etexilate Sandoz kapslar kan användas till barn från 8 års ålder som kan svälja kapslarna hela. Doseringstabellen anger enkeldoser, som ska administreras två gånger dagligen.

DOSERINGSTABELL BASERAT PÅ ÅLDER OCH VIKT²

		Ålder i år																	
		8 till <9	9 till <10	10 till <11	11 till <12	12 till <13	13 till <14	14 till <15	15 till <16	16 till <17	17 till <18								
Vikt (kg)	>81			300 mg som två 150 mg kapslar eller fyra 75 mg kapslar															
	71 till <81																		
	61 till <71																		
	51 till <61	260 mg som en 110 mg kapsel plus en 150 mg kapsel eller en 110 mg kapsel plus två 75 mg kapslar																	
	41 till <51	220 mg som två 110 mg kapslar																	
	31 till <41	185 mg som en 75 mg kapsel plus en 110 mg kapsel																	
	26 till <31	150 mg som en 150 mg kapsel eller två 75 mg kapslar																	
	21 till <26																		
	16 till <21	en 110 mg kapsel																	
	13 till <16																		
11 till <13	en 75 mg kapsel																		



Betyder att ingen doseringsrekommendation kan ges.



REKOMMENDATION FÖR MÄTNING AV NJURFUNKTIONEN I ALLA VUXNA PATIENTGRUPPER

- Innan behandlingen med dabigatranetexilat 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).
- Hos äldre patienter (>75 år) eller patienter med njurfunktionsnedsättning, bör njurfunktionen bedömas minst en gång per år

*Cockcroft-Gaults formel:

För kreatinin i mg/dl:

$$(140 - \text{ålder [år]}) \times \text{vikt [kg]} \times 0.85 \text{ för kvinnor} / \{72 \times \text{serumkreatinin [mg/dl]}\}$$

För kreatinin i µmol/l:

$$1.23 \times (140 - \text{ålder [år]}) \times \text{vikt [kg]} \times 0.85 \text{ för kvinnor} / \text{serumkreatinin [µmol/l]}$$



REKOMMENDATION FÖR MÄTNING AV NJURFUNKTIONEN I ALLA PEDIATRISKA PATIENTGRUPPER

- Innan behandlingen med dabigatranetexilat påbörjas bör njurfunktionen bedömas genom beräkning av glomerulär filtrationshastighet (eGFR) med användning av Schwartz formel (den metod som används för kreatinbedömning ska kontrolleras med lokalt laboratorium).
- Behandling med dabigatranetexilat till patienter med eGFR <50 mL/min/1.73 m² är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Patienter med eGFR ≥ 50 mL/min/1.73 m² ska behandlas med dosen enligt doseringstabellen.



ÖVERGÅNG mellan behandlingar vid indikationerna SPAF och behandling och förebyggande av DVT/LE

Från dabigatranetexilat till parenterala antikoagulantia

Det rekommenderas att vänta 12 timmar vid indikationen SPAF och behandling och förebyggande av DVT/LE efter den sista dosen innan du byter från dabigatranetexilat till ett parenteralt antikoagulantia.



Sista dosen
dabigatranetexilat



Vänta 12 timmar



Starta injicerbara
antikoagulantia och
stoppa dabigatranetexilat



ÖVERGÅNG mellan behandlingar vid indikationerna primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled

Från dabigatranetexilat till parenterala antikoagulantia

Det rekommenderas att vänta 24 timmar vid indikationen primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled efter den sista dosen innan du byter från dabigatranetexilat till ett parenteralt antikoagulantia.



Sista dosen
dabigatranetexilat



Vänta 24 timmar



Starta injicerbara
antikoagulantia och stoppa
dabigatranetexilat

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat

Avbryt behandlingen med parenteral antikoagulantia och påbörja behandling med dabigatranetexilat 0-2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid behandlingsavslut för kontinuerlig behandling (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin(UFH)).



Tidigare
injicerbara
antikoagulantia



Påbörja dabigatranetexilat 0-2
timmar innan nästa dos av den
injicerbara antikoagulantian

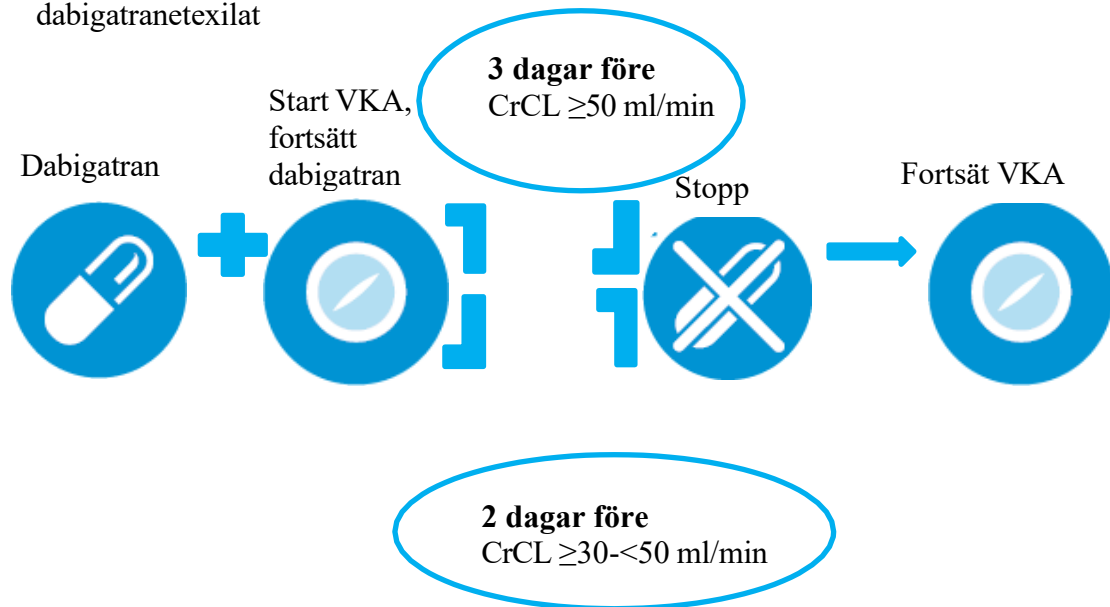


Ge inte nästa dos

Från dabigatranetexilat till vitamin K-antagonister (VKA)

Tid för behandlingsstart av VKA bör anpassas baserat på CrCL enligt följande:

- CrCL ≥ 50 ml/min, VKA bör påbörjas 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat
- CrCL ≥ 30 -<50 ml/min, VKA bör påbörjas 2 dagar före utsättning av dabigatranetexilat



Eftersom dabigatranetexilat kan påverka international normalised ratio (INR), återspeglar INR-test effekten av VKA först två dagar efter avslutad behandling med dabigatranetexilat. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.

Från VKA till dabigatranetexilat vid indikationerna SPAF och behandling och förebyggning av DVT/LE

Avbryt VKA. Dabigatranetexilat kan ges så snart INR är < 2.0 .



Elkonvertering (strokeprevention vid förmaksflimmer)

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

Kateterablation vid förmaksflimmer (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Kateterablation kan genomföras hos patienter som står på behandling med dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen. Behandling med dabigatranetexilat behöver inte avbrytas. Det finns inga data tillgängliga för behandling med dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen.

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

SPAF patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår en PCI med stentning kan behandlas med dabigatranetexilat i kombination med trombocyttaggregationshämmare efter att hemostas har uppnåtts.



ÖVERGÅNG mellan behandlingar vid behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriiska patienter från 8 år till under 18 års ålder

Från dabigatranetexilat till parenterala antikoagulantia

Det rekommenderas att vänta 12 timmar efter den sista dosen innan du byter från dabigatranetexilat till ett parenteralt antikoagulantium.



Sista dosen
dabigatranetexilat



Vänta 12 timmar



Starta injicerbara
antikoagulantia och
stoppa dabigatranetexilat

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat

Avbryt behandlingen med parenteral antikoagulantia och påbörja behandling med dabigatranetexilat 0-2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid behandlingsavslut för kontinuerlig behandling (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin (UFH)).



Tidigare
injicerbara
antikoagulantia



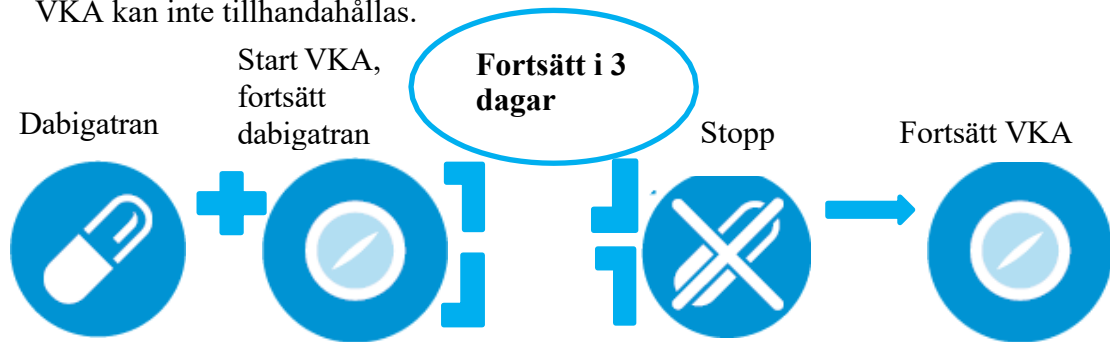
Påbörja dabigatranetexilat
0-2 timmar innan nästa dos
av den injicerbara
antikoagulantian



Ge inte nästa dos

Från dabigatranetexilat till vitamin K-antagonister (VKA)

- $eGFR \geq 50$ ml/min/1,73 m², VKA bör påbörjas 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat
- $eGFR < 50$ ml/min/1,73 m², har inte utretts. En rekommendation för att byta till VKA kan inte tillhandahållas.



Eftersom dabigatranetexilat kan påverka international normalised ratio (INR), återspeglar INR-test effekten av VKA först två dagar efter avslutad behandling med dabigatranetexilat. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.

Från VKA till dabigatranetexilat

Avbryt VKA. Dabigatranetexilat kan ges så snart INR är < 2.0 .



Administreringssätt

Dabigatranetexilat är avsett för oral användning.

- Kapslarna kan tas med eller utan föda. Kapslarna ska sväljas hela med ett glas vatten, för att underlätta transport till magen.
- Du ska inte ha sönder eller tugga kapseln och du ska inte tömma kapselns innehåll eftersom det kan öka risken för blödning.



SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER MED ÖKAD RISK FÖR BLÖDNING^{1,2}

Patienter med ökad blödningsrisk (se tabell 1) bör övervakas noga med avseende på tacken eller symtom på blödning eller anemi, speciellt vid kombinerade riskfaktorer. Ett oförklarat fall av hemoglobin och/eller hematokrit eller blodtryck bör leda till en sökning efter ett blödningsställe. Läkaren anpassar doseringen utifrån en bedömning av de fördelar och risker som finns för varje enskild patient (se ovan).

Ett koagulationstest (se avsnittet om koagulationstester och deras tolkning) kan hjälpa till att identifiera patienter med en ökad blödningsrisk som orsakats av för hög exponering av dabigatranetexilat. Om en för hög dabigatranexponering identifierats hos en patient med hög blödningsrisk, rekommenderas en reducerad dos på 220 mg taget som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen. I de fall kliniskt relevant blödning uppstår bör behandlingen avbrytas.

För situationer med livshotande eller okontrollerad blödning, när snabb reversering av den antikoagulerande effekten av dabigatran krävs, finns det specifika reverseringsmedlet (idarucizumab) tillgängligt för vuxna. Effekt och säkerhet för det specifikt reverserande läkemedlet idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

För vuxna patienter är färskt helblod eller färskfryst plasma, koagulationsfaktorkoncentrat (aktiverat eller icke-aktiverat), rekombinant faktor VIIa eller trombocytkoncentrat andra möjliga alternativ.

Tabell 1*: Faktorer som kan öka risken för blödning

Farmakodynamiska och -kinetiska faktorer	Alder ≥75 år	Pediatrika patienter
Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran	Betydande: • Måttlig njurfunktionsnedsättning hos vuxna patienter (CrCL30–50 ml/min)[†] • Samtidig administrering med starka P-gp-hämmare[†] (se avsnitt Kontraindikationer) • Samtidig administrering med svaga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor) Måttlig: • Låg kroppsvikt (<50 kg) hos vuxna patienter	• Samtidig administrering med starka P-gp-hämmare[†] (se avsnitt Kontraindikationer) • Samtidig administrering med svaga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor) • Samtidig administrering med P-gp-hämmare har inte undersökts hos pediatrika patienter
Farmakodynamiska interaktioner	• Acetylsalicylsyra och andra trombocytaggregationshämmare såsom klopido­grel • NSAID • SSRI eller SNRI[#] • Andra läkemedel som kan påverka hemostasen	• Acetylsalicylsyra och andra trombocytaggregationshämmare 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	• 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.

SSRI: selektiva serotoninupptagshämmare; SNRI: serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare



PERIOPERATIV HANTERING

Kirurgi och ingrepp

Patienter som behandlas med dabigatranetexilat och som genomgår kirurgi eller invasiva procedurer har en förhöjd blödningsrisk. Därför kan kirurgiska ingrepp kräva tillfällig utsättning av dabigatranetexilat.

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

Akut kirurgi eller brådskande procedurer

Dabigatranetexilat bör sättas ut tillfälligt. Det finns ett specifikt reverserande läkemedel (idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs för vuxna patienter¹⁰.

Reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt utsätter patienterna för den risk för tromboembolism som är knuten till deras bakomliggande sjukdom. Dabigatranetexilat kan återinsättas 24 timmar efter administrering av idarucizumab, om patienten är kliniskt stabil och adekvat hemostas har uppnåtts.

Effekt och säkerhet för det specifikt reverserande läkemedlet idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran. Reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt utsätter patienterna för den risk för tromboembolism som är knuten till deras bakomliggande sjukdom.

Mindre brådskande kirurgi/procedurer

Dabigatranetexilat 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. Risker för blödning i samband med proceduren bör vägas mot hur brådskande det medicinska behovet för proceduren är (för elkonvertering se ovan).

Elektiv kirurgi

Dabigatranetexilat bör om möjligt sättas ut minst 24 timmar före kirurgiska ingrepp eller invasiva procedurer. Överväg att sätta ut dabigatranetexilat 2-4 dagar innan kirurgi hos vuxna patienter med förhöjd blödningsrisk eller vid större operationer där fullständig hemostas kan behövas. Tabell 2 summerar Riktlinjer vid behandlingsavbrott.

Tabell 2: Riktlinjer vid behandlingsavbrott inför invasiva eller kirurgiska ingrepp			
Vuxna patienter			
Njurfunktion (CrCL mL/min)	Uppskattad halveringstid (timmar)	Dabigatranetexilate 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)
Pediatrika patienter			
Njurfunktion (eGFR mL/min/1,73 m ²)	Dabigatranetexilate bör sättas ut inför elektiv kirurgi		
≥80	24 timmar före		
50 – 80	2 dagar före		
<50	Har inte fastställts hos dessa patienter (se Kontraindikationer)		

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 tagits bort bör åtminstone 2 timmar förflyta innan den första dosen dabigatranetexilat administreras. Tåta observationer av neurologiska tecken och symtom på spinalt eller epiduralt hematoma krävs för dessa patienter.



Koagulationstester och hur de ska tolkas⁴

Behandling med dabigatranetexilat kräver ingen klinisk rutinövervakning.^{5,6} Vid en misstänkt överdos, i akutfall eller före operation bör man bedöma koagulationsstatus hos patienter som behandlas med dabigatranetexilat.

- ***International Normalised Ratio (INR)***

INR är inte tillförlitligt för patienter som använder dabigatranetexilat och bör inte utföras.

- ***Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)***

aPTT test ger ett ungefärligt indikation på graden av antikoagulation men är inte lämpat för en exakt kvantifiering av antikoagulerande effekt.

- ***Dilute Thrombin Time (dTT), Thrombin Time (TT), Ecarin Clotting Time (ECT)***

Det finns en klar korrelation mellan plasmakoncentrationen av dabigatran och graden av antikoagulationseffekt.¹⁻⁴ För kvantitativa mått på plasmakoncentrationer av dabigatran har flera kalibrerade tester baserade på utspädd trombintid (dTT) utvecklats.⁶⁻⁹ **Ett utspädd TT-mått^{1,2} (dTT) på >200 ng/ml dabigatran plasmakoncentration för indikationen SPAF och behandling och förebyggande av DVT/LE och på >67 ng/ml dabigatran plasmakoncentration för indikation på primär prevention av VTE efter elektiv total höft- eller knäprotesoperation före nästa läkemedelsintag** kan vara associerat med en högre risk för blödning.^{1,2} 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. I kliniska prövningar med pediatrika patienter har antikoagulerande aktivitet

utvärderats med användning av utspädd trombintid (dTT). Detta är också den föredragna metoden.

Gränsvärden vid dalvärde

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

Observera: falskt förlängda värden kan förekomma de första 2-3 dagarna efter kirurgi.^{3,4}

Gränsvärden för koagulationstest vid dalvärdet för pediatrika patienter som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk är inte kända.

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

Test (dalvärde)	SPAF och behandling och förebyggande av DVT/LE	Primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled
dTT [ng/mL]	>200	>67
ECT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	>3	No data*
aPTT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	>2	>1,3
INR	Bör ej utföras	Bör ej utföras

* ECT mättes inte hos patienter som behandlades för profylax av VTE efter elektiv total protesoperation i höft- eller knäled med 220 mg dabigatranetexilat en gång dagligen.

Tidpunkt för mätning: 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 dabigatranetexilat (~högsta nivå) kommer att ge ett annat (högre) resultat i alla koagulationstester jämfört med ett blodprov som tagits vid:

- 10–16 timmar efter intag (lägsta nivå) vid indikationerna SPAF och behandling och förebyggande av DVT/LE och behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter från 8 år till under 18 års ålder.
- 20-28 timmar efter intag (lägsta nivå) vid indikationerna primär prevention av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgått elektiv total höft- eller knäprotesoperation efter intag av samma dos.



Överdoser¹⁻⁴

I fall där överdosering misstänks kan koagulationstester hjälpa till att bedöma koagulationsstatus. En för hög grad av antikoagulation kan innebära att man behöver göra ett uppehåll i behandlingen med dabigatranetexilat. 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 dabigatranetexilat avbrytas och orsaken till blödningen undersökas (se avsnittet om Hantering av blödningskomplikationer). Allmänna stödåtgärder såsom oralt aktivt kol kan övervägas för att minska absorptionen av dabigatranetexilat.



Hantering av blödningskomplikationer^{1-3, 10}

För situationer då snabb reversering av den antikoagulerande effekten av dabigatranetexilat krävs (livshotande eller okontrollerad blödning eller för akuta operationer/brådskande ingrepp) finns ett specifikt reverseringsmedel (idaricizumab) tillgängligt för vuxna. Effekt och säkerhet för det specifikt reverserande läkemedlet idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

Beroende på den kliniska situationen bör lämplig standardbehandling, t.ex. kirurgisk hemostas och blodvolymersättning utföras. Användning av färskt helblod, färskfrost plasma och/eller trombocyt koncentrat kan övervägas i fall då trombocytopeni föreligger eller långtidsverkande trombocythämmande läkemedel har använts. Koagulationsfaktorkoncentrat (aktiverat eller icke aktiverat) eller rekombinant faktor VIIa kan beaktas. Kliniska data är dock mycket begränsade.

Rapportering av misstänkta 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

Misstänkta biverkningar kan också rapporteras direkt till Sandoz A/S med hjälp av onlinerapporteringsformuläret: <https://pvi1j.solutions.iqvia.com/pvi-web/> eller kontakta adverse.event.sweden@sandoz.com.

KÄLLFÖRTECKNING

1. Sandoz. Dabigatran etexilate mesilate 150 mg, hårda kapslar, Produktresumé.
2. Sandoz. Dabigatran etexilate mesilate 110 mg, hårda kapslar, Produktresumé.
3. Sandoz. Dabigatran etexilate mesilate 75 mg, hårda kapslar, Produktresumé.
4. Van Ryn J et al. *Thromb Hemost* 2010; 103:1116–1127.
5. Liesenfeld K-H et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527–537.
6. Stangier J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303.
7. Hemoclot[®] thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France).
www.clottingtesting.com
8. HemosIL[®] assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain).
www.instrumentationlaboratory.com
9. Technoclot[®] DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria).
www.technoclone.com
10. INNOVANCE[®] DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany).
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
11. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373:511–20.