

Förskrivarguide

For fullständig förskrivarinformation hänvisas till produktresumén/bipacksedeln för läkemedel som innehåller dabigatranetexilat som finns på www.fimea.fi.

Dabigatran etexilate STADA & Dabigatran etexilate STADA Nordic (dabigatranetexilat)

Rekommendationerna avser endast denna indikation:

- Behandling av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos **BARN OCH UNGDOMAR** från födseln till under 18 års ålder.

Denna förskrivarguide är utfärdad av

STADA Nordic ApS, filial i Finland
PB 1310
00101 Helsingfors
Finland

Datum: 2024-05-03

För information och frågor om riskhanteringen av STADA Nordics produkter kontakta STADA Nordic via stada@stada.fi

I denna guide används för tydlighetens skull termen "kapsel" i stället för termen "hård kapsel" när läkemedelsformen anges.

Innehåll

Indikationer.....	3
Kontraindikationer	3
Dosering ¹	3
Särskilda patientgrupper med potentiellt ökad blödningsrisk.....	6
Perioperativ hantering	6
Koagulationstester och hur de ska tolkas.....	7
Överdoser ^{2,3}	8
Hantering av blödningskomplikationer ^{1,2,5}	8
Patientinformationskort och patientrådgivning.....	8
Rapportering av biverkningar	9
Referenser	9

Denna guide för användning av dabigatranetexilat ger säkerhetsinformation för att minimera blödningsrisken.

Vänligen beakta dessa säkerhetsanvisningar utöver godkänd produktresumé¹

Indikationer

Behandling av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar från födseln till under 18 års ålder.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- eGFR <50 ml/min/1,73 m²
- Akut kliniskt signifikant blödning
- Skada eller tillstånd som anses vara en signifikant riskfaktor för större blödning. Detta kan innefatta:
 - pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen
 - förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk
 - nylig hjärn- eller ryggradsskada
 - 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 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, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir
- Patienter med hjärtklaffproteser som fordrar antikoagulationsbehandling.

Dosering¹

Vid behandling av VTE hos barn och ungdomar bör behandlingen inledas efter behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar. För profylax av återkommande VTE bör behandlingen inledas efter föregående behandling.

Vid byte mellan beredningarna kan den ordinerade dosen behöva ändras, eftersom de olika beredningsformerna kan ha olika nominella doser för samma vikt och ålder på barnet. Beroende på barnets vikt och ålder ska dosen ordineras enligt lämplig doseringstabell för respektive beredningsform.

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

Dabigatranetexilat 75 mg, 110 mg, 150 mg kapslar

Dabigatranetexilat kapslar kan användas till barn från 8 års ålder och till ungdomar som kan svälja kapslarna hela. Rekommenderad dos av dabigatranetexilat kapslar är baserad på patientens vikt och ålder såsom visas i tabell 1.

Dosen ska justeras baserat på vikt och ålder under behandlingens gång. För vikt- och ålderskombinationer som inte anges i doseringstabellen kan ingen doseringsrekommendation lämnas.

Tabell 1: Enkeldos och totala dagliga doser i milligram (mg) efter vikt i kilogram (kg) och patientens ålder i år

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

Enkeldoser som kräver kombinationer av fler 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 en 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

För pediatrika patienter under 8 år eller äldre patienter som har svårt att svälja eller inte vet hur de ska svälja, finns andra åldersanpassade beredningsformer tillgängliga på marknaden såsom:

- dragerade granulat som kan användas av barn under 12 års ålder så snart barnet kan svälja mjuk mat.
- pulver och vätska till oral lösning som endast ska användas till barn under 1 års ålder.

Behandlingslängd

Behandlingslängden ska anpassas individuellt baserat på nytta-riskbedömningen.

Rekommendation för kontroll av njurfunktionen

- Njurfunktionen bör före behandlingsstart med dabigatranetexilat bedömas genom beräkning av glomerulär filtrationshastighet (eGFR) med användning av Schwartz formel (den metod som används för kreatininbedömning ska kontrolleras med lokalt laboratorium).
- Behandling med dabigatranetexilat till barn och ungdomar 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 lämplig dos enligt doseringstabell ovan (se tabell 1).

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranetexilat till parenteralt antikoagulantia

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

Från parenteralt antikoagulantia till dabigatranetexilat

Behandling med parenteralt antikoagulantia bör avbrytas och behandling med dabigatranetexilat bör påbörjas 0-2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid tidpunkten för utsättning vid kontinuerlig behandling (till exempel intravenöst ofraktionerat heparin [UFH]).

Från dabigatranetexilat till vitamin K-antagonister (VKA)

Behandling med VKA bör påbörjas 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.

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

Från VKA till dabigatranetexilat

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

Administreringsätt

Dabigatranetexilat 75 mg, 110 mg, 150 mg kapslar

Dabigatranetexilat kapslar är avsedda för oral användning.

- Kapslarna kan tas med eller utan föda. Kapslarna ska sväljas hela med ett glas vatten, för att underlätta transporten till magen.
- Bryt eller tugga inte kapslarna och öppna inte kapseln och töm inte ut innehållet eftersom detta kan leda till ökad risk för blödning.

Särskilda patientgrupper med potentiellt ökad blödningsrisk

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 blödningskälla. Om kliniskt relevant blödning uppstår ska behandlingen avbrytas. För mer information, se avsnittet "Koagulationstester och hur de ska tolkas".

Effekt och säkerhet för det specifikt reverserande läkemedlet (idarucizumab) har inte fastställts hos barn och ungdomar. Hemodialys kan eliminera dabigatran.

Tabell 2: Riskfaktorer som kan öka blödningsrisken

Faktorer som ökar plasmanivåerna av dabigatran	<ul style="list-style-type: none">• Starka P-gp-hämmare (se avsnitt kontraindikationer)• Samtidig administrering av svaga till måttliga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor)
Farmakodynamiska interaktioner	<ul style="list-style-type: none">• Acetylsalicylsyra och andra trombocyttaggregationshämmare såsom klopidogrel• NSAID†• SSRI eller SNRI†• Andra läkemedel som kan påverka hemostasen
Sjukdomar/ingrepp som innebär särskilda risker för blödning	<ul style="list-style-type: none">• Medfödda eller förvärvade koagulationsrubbningar• Trombocytopeni eller funktionella trombocytdefekter• Esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux• Nyligen genomförd biopsi eller större trauma• Bakteriell endokardit

† NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs; SSRI: Selektiva serotoninupptagshämmare; SNRI: serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare.

Perioperativ hantering

Kirurgi och invasiva ingrepp

Patienter som genomgår kirurgi eller invasiva ingrepp har en ökad blödningsrisk. Därför kan tillfällig utsättning av dabigatranetexilat vara nödvändigt i dessa fall.

Dabigatran clearance hos patienter med nedsatt njurfunktion kan ta längre tid. Detta bör alltid beaktas innan eventuella ingrepp påbörjas.

Akut kirurgi eller brådskande ingrepp

Dabigatranetexilat bör sättas ut tillfälligt. Hemodialys kan eliminera dabigatran. Reversering av dabigatranbehandlingen utsätter patienterna för den risk för tromboembolism som är knuten till deras bakomliggande sjukdom.

Subakut kirurgi/subakuta ingrepp

Dabigatranetexilat bör sättas ut tillfälligt. Det kirurgiska ingreppet bör om möjligt skjutas upp till minst 12 timmar efter senaste dosen. Om kirurgi inte kan senareläggas kan det föreligga en ökad blödningsrisk. Risken för blödning bör vägas mot hur brådskande ingreppet är.

Elektiv kirurgi

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

Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos barn och ungdomar:

Njurfunktion (eGFR i ml/min/1.73 m ²)	Sätt ut dabigatran före 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

Risken för spinalt eller epiduralt hematom kan vara förhöjd 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. Täta observationer av neurologiska tecken och symptom på spinalt eller epiduralt hematom krävs för dessa patienter.

Koagulationstester och hur de ska tolkas

Behandling med dabigatranetexilat kräver ingen klinisk rutinövervakning.^{3,4}

Fastställande av dabigatranrelaterad antikoagulation kan vara till hjälp för att påvisa överdrivet hög exponering av dabigatranetexilat i närvaro av andra riskfaktorer.

- INR-testet (International Normalised Ratio) är inte tillförlitligt för patienter som använder dabigatranetexilat, och falskt positiva INR-stegringar har rapporterats. Därför bör INR-test inte utföras.
- Test av utspädd trombintid (diluted thrombin time, dTT), koagulationstid för ecarin (ecarin clotting time, ECT) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) kan bidra med användbar information, men resultaten bör tolkas med försiktighet på grund av variabilitet mellan tester.

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 dabigatranetexilat (högsta nivå) kommer att ge ett annat (högre) resultat i samtliga koagulationstester jämfört med ett blodprov som tagits 10-16 timmar (lägsta nivå) efter intag av samma dos.

Överdoser^{2,3}

Vid för hög nivå av antikoagulation kan behandlingsavbrott av dabigatranetexilat krävas. Eftersom dabigatran huvudsakligen utsöndras via njurarna måste adekvat diures upprätthållas. Eftersom proteinbindningsgraden är låg kan dabigatran dialyseras; från de kliniska studierna finns begränsad klinisk erfarenhet som visar användbarheten av detta tillvägagångssätt. Överdoser^{2,3} av dabigatran kan leda till blödning. Om blödningskomplikationer uppträder, måste behandlingen med dabigatranetexilat sättas ut och orsaken till blödningen undersökas (se avsnittet om Hantering av blödningskomplikationer).

Hantering av blödningskomplikationer^{1,2,5}

Effekt och säkerhet för det specifikt reverserande läkemedlet (idarucizumab) har inte fastställts hos barn och ungdomar. Hemodialys kan eliminera dabigatran.

Beroende på den kliniska situationen ska lämplig understödjande behandling, såsom exempelvis kirurgiskt hemostas eller volymersättning användas.

Patientinformationskort och patientrådgivning

Ett patientinformationskort för säker användning är inkluderat i dabigatranetexilatförpackningen. Patienten eller vårdgivaren till en pediatrik patient ska instrueras att alltid bära med sig patientinformationskortet och att det ska uppvisas vid kontakter med sjukvården. Patientkortet ska diskuteras med patienten eller vårdgivaren till en pediatrik patient. Patienten eller vårdgivaren till en pediatrik patient ska informeras om vilka symtom eller tecken som tyder på blödning och i vilka fall vård ska uppsökas.

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:

webbplats: www.fimea.fi Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea Biverkningsregistret PB 55, 00034 FIMEA	STADA Nordic ApS, filial i Finland PB 1310, 00101 Helsingfors stada@stada.fi
---	--

Referenser

1. Produktresumé för Dabigatran etexilate STADA Nordic 75 mg, 110 mg, 150 mg & Dabigatran etexilate STADA 75 mg, 110 mg, 150 mg
2. van Ryn J et al. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127
3. Liesenfeld KH et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 527–537
4. Stangier J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292–303
5. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373: 511–20

För ytterligare information, vänligen kontakta läkemedelsföretaget (se produktresumén och bipacksedeln).