

Förskrivarguide

För 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:

- Primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv total proteskirurgi i höft- eller knäled – 1 x dagligen

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 ¹	3
Kontraindikationer ¹	3
Dosering ¹	3
Särskilda patientgrupper med potentiellt ökad blödningsrisk ¹	5
Perioperativ hantering av antikoagulation ¹	6
Koagulationstester och hur de ska tolkas ^{1,2}	7
Överdoser ^{1,2}	9
Hantering av blödningskomplikationer ^{1,2,9}	9
Patientinformationskort och patientrådgivning	10
Rapportering av biverkningar	10
Referenser	10

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

Vänligen beakta dessa säkerhetsanvisningar utöver godkänd produktresumé¹

Indikationer¹

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

Kontraindikationer¹

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Svår njurfunktionsnedsättning (CrCL <30 ml/min)
- 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

	Behandling initieras på operationsdagen 1-4 timmar efter avslutad operation	Underhållsdos med början första dagen efter operationen	Behandlingstid med underhållsdos
Patienter som genomgått elektiv total proteskirurgi i knäled	1 kapsel dabigatranetexilat à 110 mg	220 mg dabigatranetexilat en gång per dag, taget som 2 kapslar à 110 mg	10 dagar
Patienter som genomgått elektiv total proteskirurgi i höftled			28-35 dagar

Dossänkning

	Behandling initieras på operationsdagen 1-4 timmar efter avslutad operation	Underhållsdos med början första dagen efter operationen	Behandlingstid med underhållsdos
Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance [CrCl] 30- 50 ml/min)	1 kapsel dabigatranetexilat à 75 mg	150 mg dabigatranetexilat en gång per dag, taget som 2 kapslar à 75 mg	10 dagar (vid proteskirurgi i knäled) eller 28-35 dagar (vid proteskirurgi i höftled)
Patienter som samtidigt använder verapamil, amiodaron, kinidin			
Patienter som är 75 år eller äldre			

För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning som samtidigt behandlas med verapamil bör ytterligare minskning till 75 mg en gång dagligen övervägas.

För båda kirurgityperna gäller att behandlingen ska skjutas upp om hemostas inte är säkrad. Om behandlingen inte startar under operationsdagen ska behandlingen initieras med 2 kapslar en gång per dag.

Rekommendation för mätning av njurfunktion i alla patientgrupper

- Innan behandlingen med dabigatranetexilat påbörjas bör njurfunktionen bedömas med hjälp av beräknat kreatininclearance enligt Cockcroft-Gault-metoden* för att exkludera patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min).
- Njurfunktionen bör också bedömas vid misstanke om minskning eller försämring av njurfunktionen under behandlingen (vid exempelvis hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

*Cockcroft-Gault formeln

När serumkreatinin ges i mg/dl:

$$CrCl (ml/min) = \frac{(140 - \text{ålder}) \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin} \left(\frac{mg}{dl}\right)} \quad (x 0,85 \text{ om kvinna})$$

När serumkreatinin ges i µmol/l:

$$CrCl (ml/min) = \frac{1,23 \times (140 - \text{ålder}) \times \text{vikt (kg)}}{\text{serumkreatinin} (\mu\text{mol/l})} \quad (x 0,85 \text{ om kvinna})$$

Hos kvinnor multipliceras det beräknade värdet med 0,85 på grund av den lägre muskelmassan.

*Eftersom kreatininclearance beräknades med serumkreatininnivåer med hjälp av Cockcroft-Gault-formeln i dabigatranexilatstudier, hänvisar de globala rekommendationerna för bedömning av njurfunktion i produktresuméen för dabigatran alltid till kreatininclearance som uppskattas med Cockcroft-Gault formeln.

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranexilat till parenteralt antikoagulantia

Efter den sista dosen dabigatranetexilat rekommenderas att vänta 24 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).

Administreringsätt

Dabigatranetexilat är avsett för oral användning.

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

Särskilda patientgrupper med potentiellt ökad blödningsrisk¹

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 blödningskälla. 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 hur de ska tolkas) kan hjälpa till att identifiera patienter som löper högre risk för blödning på grund av hög exponering för 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 farmakokinetiska faktorer	Ålder ≥75 år
Faktorer som ökar plasmanivåerna av dabigatran	<p>Betydande riskfaktorer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL[†] 30-50 ml/min) • Starka P-gp-hämmare (se avsnitt Kontraindikationer) • Samtidig administrering med svaga till måttliga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor) <p>Mindre riskfaktorer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Låg kroppsvikt (<50 kg)
Farmakodynamiska interaktioner	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsyra och andra trombocyt-aggregationshämmare såsom klopidogrel • NSAID[†] • SSRI eller SNRI[†] • Andra läkemedel som kan påverka hemostas
Sjukdomar/ingrepp som innebär särskilda blödningsrisker	<ul style="list-style-type: none"> • Medfödda eller förvärvade koagulationsrubbningar • Trombocytopeni eller funktionella trombocytdefekter • Nyligen genomförd biopsi eller svårt trauma • Bakteriell endokardit • Esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux

* För särskilda patientgrupper som kräver reducerad dosering se avsnittet Dosering.

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

Perioperativ hantering av antikoagulation¹

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.

Clearance av dabigatran kan ta längre tid hos patienter med njurinsufficiens. Detta bör alltid beaktas innan eventuella ingrepp påbörjas.

Akut kirurgi eller brådskande ingrepp

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

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

Subakuta kirurgiska ingrepp / Operationer

Dabigatranetexilat bör sättas ut tillfälligt. Det kirurgiska ingreppet bör om möjligt skjutas upp till minst 12 timmar efter den senaste dosen. Om ingreppet 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 ett invasivt eller kirurgiskt ingrepp. Överväg att sätta ut dabigatranetexilat 2-4 dagar före kirurgi hos patienter med förhöjd blödningsrisk eller vid större operationer där fullständig hemostas krävs. Riktlinjer för utsättning beskrivs i tabell 2.

Tabell 2: Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp

Njurfunktion (CrCL, ml/min)	Uppskattad halveringstid (timmar)	Dabigatranetexilat bör sättas ut inför elektiv kirurgi	
		Hög blödningsrisk eller omfattande kirurgi	Normal risk
≥80	~ 13	2 dagar före	24 timmar före
≥50 till <80	~ 15	2-3 dagar före	1-2 dagar före
≥30 till <50	~ 18	4 dagar före	2-3 dagar före (> 48 timmar)

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunktion

Risken för spinalt eller epiduralt hematoma 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 symtom på spinalt eller epiduralt hematoma krävs för dessa patienter.

Koagulationstester och hur de ska tolkas^{1,2}

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

Vid misstanke om överdosering eller om patienter som behandlas med dabigatranetexilat kommer till akutmottagningen, kan koagulationstester vara av värde för att bedöma blödningsrisken.

Globala (icke specifika) koagulationstest

- **Protrombintid uttryckt som INR-värde (International Normalised Ratio).**

INR-testet (international normalised ratio) är inte tillförlitligt för patienter som använder dabigatranetexilat. Därför bör INR-test inte utföras.

- **Aktiverad partiell tromboplastintid (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT)**

aPTT test ger ett ungefärligt mått på graden av dabigatranrelaterad antikoagulation men är inte lämpat för en exakt kvantifiering av antikoagulationseffekten.

Specifika koagulationstest för dabigatranetexilate

För kvantitativa mått på plasmakoncentrationer av dabigatran har flera kalibrerade tester⁵⁻⁸ baserade på utspädd trombintid (dTT) utvecklats.

Till exempel:

- **Trombintid (Thrombin Time, TT), koagulationstid för ecarin (Ecarin Clotting Time, ECT), utspädd trombintid (diluted Thrombin Time, dTT)**

Det finns en klar korrelation mellan plasmakoncentrationen av dabigatran och graden av antikoagulationseffekt^{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.

- **Trombintid (Thrombin Time, TT)**

Den faktiska mätningen av trombintid (TT) är beroende av den koagulometer och trombinsats som använts för mätningen. Därför rekommenderas det att använda det kalibrerade Hemoclot-trombinhämmartestet (dTT test) tillsammans med dabigatrans referensvärden för att bestämma plasmakoncentrationen av dabigatran i stället för att mäta trombintiden (TT).

- **Koagulationstid för ecarin (Ecarin Clotting Time, ECT)**

Koagulationstid för ecarin (ECT) möjliggör direkt mätning av effekten av direkt trombinhämmande medel.

ECT mättes inte hos patienter som behandlas med en standarddos på 220 mg dabigatranetexilat en gång dagligen vid primär profylax mot venös tromboembolisk sjukdom.

- **Utspädd trombintid (diluted Thrombin Time, dTT)**

Fastställande av trombintiden genom utspädd trombintid (dTT) med hjälp av det kalibrerade Hemoclot-trombinhämmartestet⁵ (distribueras i Tyskland via CoaChrom Diagnostica GmbH) som resulterar i en plasmakoncentration av dabigatran på >67 ng/ml (ungefär >40 sekunder) före nästa dagligt läkemedelsintag tyder på en högre blödningsrisk.¹

Tabell 3: Gränsvärden för koagulationstest vid dalvärde (dvs innan nästa dos tas) som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk.

Observera: att falskt förlängda värden för aPTT och ECT kan förekomma de första 2–3 dagarna efter kirurgi.^{2,3}

Test (dalvärde)	
dTT [ng/ml]	>67
ECT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	Ingen data*
aPTT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	>1,3
INR	Bör ej mätas

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 samtliga koagulationstester jämfört med ett blodprov som tagits 20–28 timmar (lägsta nivå) efter intag av samma dos.

* inte studerat i patientpopulationen med en standarddos på 220 mg dabigatranetexilat en gång dagligen för primär prevention av VTE.

Överdoser^{1,2}

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 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^{1,2} 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 av blödningskomplikationer^{1,2,9}

Det finns ett specifikt reverserande läkemedel (idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning.

Beroende på den kliniska situationen ska lämplig understödjande behandling, såsom exempelvis kirurgisk hemostas eller 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.

Patientinformationskort och patientrådgivning

Ett patientinformationskort för säker användning är inkluderat i dabigatranetexilatförpackningen. Patienten ska instrueras att alltid bära med sig patientinformationskortet och att det ska uppvisas vid kontakter med sjukvården. Patienten 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. Hemoclot thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France).
www.clottingtesting.com/ www.coachrom.com
6. HemosIL assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain).
www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria).
<http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany).
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373: 511–20

Observera

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