

Dabigatran etexilate Sandoz 75 mg harde kapsler
Dabigatran etexilate Sandoz 110 mg harde kapsler
Dabigatran etexilate Sandoz 150 mg harde kapsler

FORSKRIVNINGSVEILEDNING

Anbefalingene i denne forskrivningsveiledning gjelder bare indikasjonene:

- Hjerneslagprofylakse hos voksne atrieflimmerpasienter
- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebygging av residiverende DVT og LE hos voksne
- Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.
- Behandling av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) og forebygging av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra 8 år til under 18 år.

Denne veiledning gir anbefalinger for bruk av dabigatraneteksilat for å minimere risikoen for blødninger og inkluderer:

- Indikasjoner
- Kontraindikasjoner
- Perioperativ håndtering
- Dosering
- Spesielle pasientgrupper med potensielt høyere blødningsrisiko
- Koagulasjonstester og fortolkning
- Overdosering
- Håndtering av blødningskomplikasjoner
- Dabigatraneteksilat pasientkort og råd

Denne forskrivningsveiledning erstatter ikke godkjent preparatomtale for dabigatraneteksilat (SmPCs)^{1,2,3}.

Innhold

• Dabigatraneteksilat pasientkort og råd	4
• Indikasjoner.....	4
• Kontraindikasjoner	4
• Dosering	6
• Spesielle pasientgrupper med potensielt høyere blødningsrisiko.....	12
• Perioperativ håndtering.....	14
• Koagulasjonstester og fortolkning.....	16
• Overdosering.....	17
• Håndtering av blødningskomplikasjoner	17

DABIGATRANETEKSILOT PASIENTKORT OG RÅD

Et pasientkort finnes i dabigatraneteksilatpakningen. Pasienten, eller barnets omsorgsperson, skal instrueres om å ha pasientkortet til enhver tid og fremvise det når pasienten oppsøker helsepersonell. Pasienten, eller barnets omsorgsperson, skal informeres om viktigheten av å etterleve behandlingen og tegn og symptomer på blødning og når de skal søke hjelp hos helsepersonell.

INDIKASJON^{1,2}


- Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller TIA (transient ischemic attack), alder ≥ 75 år, hjertesvikt (NYHA klasse \geq II), diabetes, hypertensjon (SPAF).
- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne.
- Primær forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.
- Behandling av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra 8 år til under 18 år.



KONTRAINDIKASJONER^{1,2}

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min) hos voksne; eGFR < 50 mL/minutt/1,73 m² hos pediatriske pasienter.
- Aktiv klinisk betydelig blødning
- Skade eller tilstand som anses å være en signifikant risikofaktor for større blødninger. Dette kan inkludere:
 - pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår
 - nærvær av maligne svulster med høy blødningsrisiko
 - nylig oppstått hjerne- eller spinalskade
 - nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne
 - nylig oppstått intrakraniell blødning
 - kjent eller mistanke om øsofageale varicer
 - arteriovenøse malformasjoner
 - vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som
 - ufraksjonert heparin (UFH)
 - lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.)
 - heparinderivater (fondaparinuks osv.)
 - orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksan, apiksaban osv.), unntatt i spesielle situasjoner. Dette omfatter bytte av antikoagulasjonsbehandling, når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent eller når UFH gis under kateterablasjon for atrieflimmer.

- Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron og den faste dosekombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling

 **Dosering for indikasjonene SPAF og behandling og forebygging av DVT/LE hos voksne¹**

**ANBEFALET
DAGLIG DOSE
HOS VOKSNE¹**

**Dabigatran-
eteksilat 150 mg**

To ganger daglig

Indikasjon	Doseringsanbefaling
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer (SPAF)	300 mg dabigatraneteksilat tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig
Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebygging av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)	300 mg dabigatraneteksilat tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig etter behandling med et parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager



Behandling med
parenteralt
antikoagulantium



Stopp etter ≥ 5
dager



Start
dabigatran-
eteksilat

**DOSEREDUKSJON
FOR SPESEILLE
PASIENTGRUPPER*²****Dabigatran
-eteksilat
110 mg****To ganger daglig**

Doseringsanbefaling	
Dosereduksjon anbefales	
Pasienter ≥80 år	Daglig dose på 220 mg dabigatraneteksilat tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig
Pasienter som samtidig bruker verapamil	
Dosereduksjon bør vurderes	
Pasienter 75-80 år	Daglig dose med dabigatraneteksilat 300 mg eller 220 mg basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning
Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min)	
Pasienter med gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom	
Andre pasienter med økt blødningsrisiko	

**Forebyggelse av slag ved atrieflimmer; behandling DVT og LE, og forebyggelse av residiverende DVT og LE.*

Behandlingsvarighet

Indikasjon	Behandlingsvarighet
Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer (SPAF)	Behandlingen bør fortsette som langtidsbehandling.
DVT/LE	Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig kirurgisk inngrep, traume, immobilisering) og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.



Dosering for indikasjonene primær forebyggelse av VTE hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi^{1,2}

ANBEFALET DAGLIG DOSE²

**Dabigatran-
eteksilat 220 mg**

**Tatt som to kapsler à 110 mg
en gang daglig**

	Behandlingsstart på operasjonsdagen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep	Vedlikeholdsdose med oppstart på første dag etter kirurgisk inngrep	Varighet for vedlikeholdsdose
Pasienter som har gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi	Én enkelt kapsel med 110 mg dabigatraneteksilat	220 mg dabigatraneteksilat én gang daglig tatt som 2 kapsler à 110 mg	10 dager
Pasienter som har gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi			28-35 dager

Viktig: For begge typer kirurgi bør start av behandlingen utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler en gang daglig.



DOSEREDUKSJON

DOSEREDUKSJON FOR SPESIELLE PASIENTGRUPPER ^{*3}

**Dabigatran-
eteksilat
150 mg**

**Tatt som to kapsler à 75 mg
én gang daglig**

	Behandlingsstart på operasjonsdagen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep	Vedlikeholdsdose med oppstart på første dag etter kirurgisk inngrep	Varighet for vedlikeholdsdose
Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance, CrCl 30-50 ml/min)	Én enkelt kapsel med 75 mg dabigatraneteksilat	150 mg dabigatraneteksilat én gang daglig tatt som 2 kapsler à 75 mg	10 dager (kneprotesekirurgi) eller 28-35 dage (hofteprotesekirurgi)
Pasienter som får samtidig behandling med verapamil, amiodaron, kinidin			
Pasienter som er 75 år eller eldre			

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som samtidig behandles med verapamil, bør det vurderes å redusere dabigatraneteksilat-dosen til 75 mg én gang daglig.



Dosering for behandling av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) og forebygging av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra 8 år til under 18 år^{1,2}

Dabigatraneteksilat kapsler kan brukes til barn i alderen 8 år eller eldre som er i stand til å svelge kapslene. Doseringstabellen indikerer en enkeltdose som må tas to ganger daglig.

DOSERINGSTABELL BASERT PÅ ALDER OG VEKT²

		Alder i år									
		8 til <9	9 til <10	10 til <11	11 til <12	12 til <13	13 til <14	14 til <15	15 til <16	16 til <17	17 til <18
Vekt (kg)	>81			300 mg som to kapsler à 150 mg <i>eller</i> fire kapsler à 75 mg							
	71 til <81										
	61 til <71										
	51 til <61	260 mg som en kapsel à 110 mg plus en kapsel à 150 mg <i>eller</i> en kapsel à 110 mg plus to kapsler à 75 mg									
	41 til <51	220 mg som to kapsler à 110 mg									
	31 til <41	185 mg som en kapsel à 75 mg plus en kapsel à 110 mg									
	26 til <31	150 mg som en kapsel à 150 mg <i>eller</i> to kapsler à 75 mg									
	21 til <26										
	16 til <21	en kapsel à 110 mg									
	13 til <16										
11 til <13	en kapsel à 75 mg										



Betyr at ingen doseringsanbefaling kan gis.



ANBEFLINGER FOR MÅLING AV NYREFUNKSJONEN HOS ALLE VOKSNE PASIENTER

- Før behandling med dabigatraneteksilat startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne CrCL (ved bruk av Cockcroft-Gault* metoden) for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min).
- Nyrefunksjonen må også undersøkes ved mistanke om reduksjon i nyrefunksjonen under behandlingen (f.eks. hypovolemi, dehydrering og ved samtidig bruk av enkelte legemidler).
- Hos pasienter > 75 år og hos pasienter med nyresvikt bør nyrefunksjonen undersøkes minst en gang i året.

*Cockcroft-Gault formelen

For kreatinin i mg/dl:

$$(140 - \text{alder [år]}) \times \text{vekt [kg]} \times 0.85 \text{ hvis kvinne} / \{72 \times \text{serumkreatinin [mg/dl]}\}$$

For kreatinin i $\mu\text{mol/l}$:

$$1.23 \times (140 - \text{alder [år]}) \times \text{vekt [kg]} \times 0.85 \text{ hvis kvinne} / \text{serumkreatinin } [\mu\text{mol/l}]$$



ANBEFLINGER FOR MÅLING AV NYREFUNKSJONEN HOS ALLE PEDIATRISKE PASIENTER

- Før behandling med dabigatraneteksilat startes, må den estimerte glomerulære filtrasjonsraten (eGFR) beregnes ved hjelp av Schwartz-formelen (metoden som brukes for kreatininvurdering, skal sjekkes med et laboratorium).
- Dabigatraneteksilat er kontraindisert hos pediatriske pasienter med eGFR < 50 ml/minutt/1,73 m² (se kontraindikasjoner).

Pasienter med eGFR \geq 50 mL/min/1.73 m² bør behandles med dosen angitt i doseringstabellen.



BYTTE for indikasjonene SPAF og behandling og forebygging av VTE/LE

Fra dabigtraneteksilat til parenteralt antikoagulantium

Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til et parenteralt antikoagulantium.



Siste
dabigatrandose



Vent 12
timer



Start parenteralt
antikoagulantium og
stopp dabigatran



BYTTE for indikasjonene primær forebygging av VTE hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi

Fra dabigatraneteksilat til parenteralt antikoagulantium

Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til et parenteralt antikoagulantium.



Siste dose
dabigatran



Vent 24
timer



Start injiserbar
antikoagulantium og stopp
dabigatraneteksilat

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og dabigatraneteksilat bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH))



Tidligere
injiserbar
antikoagulan-
tium



Start dabigatraneteksilat 0-2
timer før neste dose av
injiserbar antikoagulantium
skulle vært gitt

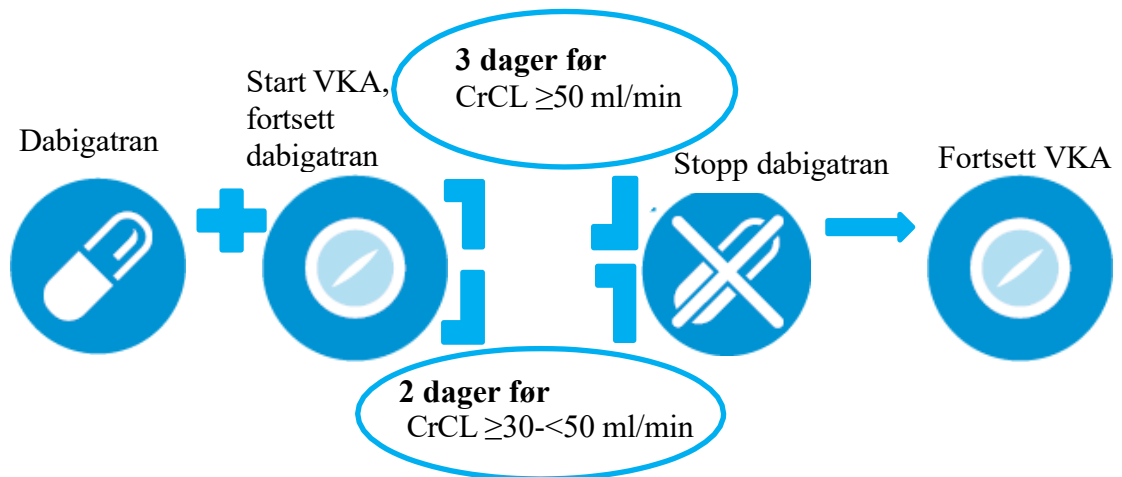


Gi ikke neste dose
av injiserbar
antikoagulantium

Fra dabigatraneteksilat til en vitamin K antagonist (VKA)

Tidspunktet for start av VKA basert på CrCl bør tilpasses på følgende måte:

- CrCL ≥ 50 ml/min, VKA bør starts 3 dager før seponering av dabigatran
- CrCL ≥ 30 -<50 ml/min, VKA bør starts 2 dager før seponering av dabigatran



Siden dabigatran kan påvirke Internasjonal Normalisert Ratio (INR), vil INR bedre reflektere effekt av VKA først etter at dabigatran har vært seponert i minst 2 dager. Inntil da bør INR tydes med forsiktighet.

Fra VKA til dabigatraneteksilat for indikasjonene SPAF og behandling og forebygging av VTE/LE

VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR < 2,0.



Konvertering av atrieflimmer

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som behandles for forebygging av slag og systemisk embolisme, kan fortsette med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering.

Kateterablasjon for atrieflimmer

Kateterablasjon kan utføres hos pasienter som får 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig. Det er ikke nødvendig å seponere dabigatraneteksilat.

Det er ingen tilgjengelige data for behandling med 110 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig.

Perkutan koronar intervensjon (PKI) med stenting (SPAF)

Pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som får utført PKI med stenting, kan behandles med dabigatraneteksilat i kombinasjon med platehemmere etter at hemostase er oppnådd.

BYTTE for behandling av VTE og forebygging av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra 8 år til under 18 år¹

Fra dabigatraneteksilat til parenteralt antikoagulantium

Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til et parenteralt antikoagulantium.



Siste
dabigatrandose



Vent 12
timer



Start parenteralt
antikoagulantium og
stopp dabigatran

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og dabigatraneteksilat bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH))



Tidligere injiserbar antikoagulantium



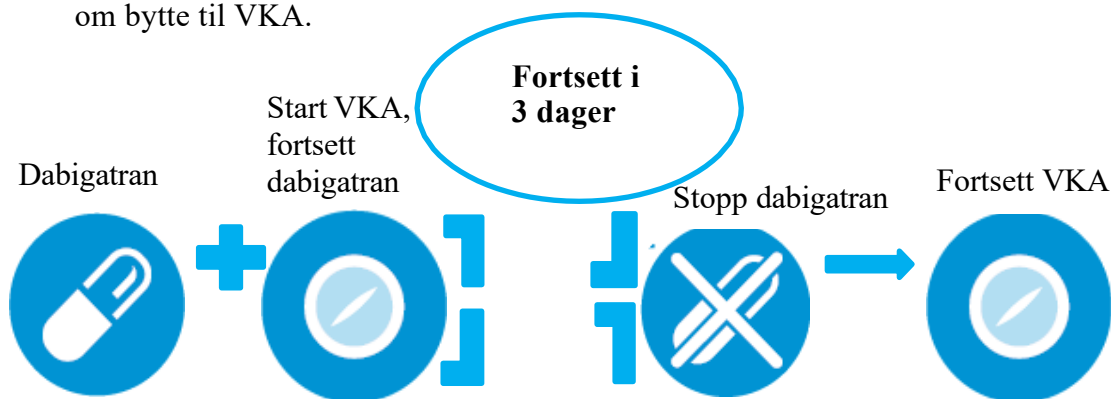
Start dabigatraneteksilat 0-2 timer før neste dose av injiserbar antikoagulantium skulle vært gitt



Gi ikke neste dose av injiserbar antikoagulantium

Fra dabigatraneteksilat til en vitamin K antagonist (VKA)

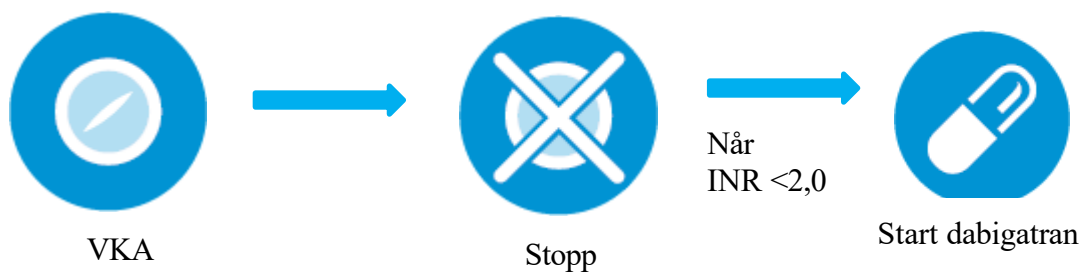
- eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m², VKA bør startes 3 dager før seponering av dabigatran
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m², har ikke blitt studert. Det kan ikke gis anbefaling om bytte til VKA.



Siden dabigatran kan påvirke Internasjonal Normalisert Ratio (INR), vil INR bedre reflektere effekt av VKA først etter at dabigatran har vært seponert i minst 2 dager. Inntil da bør INR tydes med forsiktighet.

Fra VKA til dabigatraneteksilat

VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR $< 2,0$.



Administrasjonsmåte

Dabigatraneteksilat er til oral bruk.

- Kapslene kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å lette levering til magen.
- Kapslene skal ikke knuses, tygges eller innholdet tømmes ut, da dette kan gi økt blødningsrisiko.



SPESIELLE PASIENTGRUPPER MED POTENSIELT HØYERE BLØDNINGSRISIKO^{1,2}

Pasienter med økt blødningsrisiko (se tabell 1) bør overvåkes nøye for tegn eller symptomer på blødning eller anemi, særlig ved flere risikofaktorer. Uforklarlig fall i hemoglobin, hematokrit og/eller blodtrykk bør lede til undersøkelser for å avdekke et eventuelt blødningsfokus. Dosejusteringer kan gjøres individuelt basert på en avveining av fordeler og ulemper hos den enkelte pasient. Koagulasjonstest (se Koagulasjonstester og fortolkning) kan være til hjelp for identifisering av pasienter med økt blødningsrisiko grunnet for stor dabigatraneksponering. Hvis overdreven dabigatraneksponering blir oppdaget hos pasienter med høy blødningsrisiko anbefales en redusert daglig dose på 220 mg gitt som 110 mg to ganger daglig. Ved klinisk relevant blødning bør behandling avbrytes.

For situasjoner med livstruende eller ukontrollert blødning, når rask reversering av abigatrans antikoagulasjonseffekt er påkrevet, er et spesifikt reverserende middel (idarusizumab) tilgjengelig for voksne pasienter. Effekt og sikkerhet av idarusizumab har ikke blitt fastslått hos pediatriske pasienter. Hemodialyse kan fjerne dabigatran.

For voksne pasienter er friskt fullblod eller fersk frosset plasma, koagulasjonsfaktorkonsentrater (aktiverte eller ikke-aktiverte), rekombinant faktor VIIa eller blodplatekonsentrater andre mulige alternativer.

Tabell 1*: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

Farmakodynamiske og -kinetiske faktorer	Alder ≥75 år	Pediatrike pasienter
Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	<p>I høy grad:</p> <ul style="list-style-type: none"> Moderat nedsatt nyrefunksjon (30–50 ml/min CrCL)[†] Samtidig behandling med sterke P-gp[†]-hemmere (se Kontraindikasjoner) Samtidig behandling med svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og tikagrelor) <p>I mindre grad:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lav kroppsvekt (<50 kg) 	<ul style="list-style-type: none"> Samtidig behandling med sterke P-gp[†]-hemmere (se Kontraindikasjoner) Samtidig behandling med svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og tikagrelor) Samtidig behandling med P-gp-hemmere er ikke fastlagt for pediatrike pasienter men kan øke risikoen for blødning
Farmakodynamiske interaksjoner	<ul style="list-style-type: none"> Acetylsalisylsyre og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopidogrel NSAID SSRI eller or SNRI[#] Andre legemidler som kan svekke hemostase 	<ul style="list-style-type: none"> Acetylsalisylsyre og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopidogrel NSAID SSRI eller or SNRI[#] Andre legemidler som kan svekke hemostase
Sykdomme/prosedyrer med spesiell blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> Medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser Trombocytopeni eller funksjonelle blodplate-defekter Øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal refluks Nylig biopsi eller større traumer Bakteriell endokarditt 	<ul style="list-style-type: none"> Medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser Trombocytopeni eller funksjonelle blodplate-defekter Øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal refluks Nylig biopsi eller større traumer Bakteriell endokarditt

*For spesielle pasientpopulasjoner som krever dosereduksjon, se Dosering

[†]CrCl: kreatininclearance; P-gp: P-glykoprotein; SSRI: Selektive serotoninreopptakshemmere; SNRI: Selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere



PERIOPERATIV HÅNDTERING

Kirurgi og intervensjoner

Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller andre invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko ved samtidig bruk av dabigatraneteksilat. Derfor kan det være behov for midlertidig seponering av dabigatraneteksilat ved kirurgiske inngrep.

Utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og må tas i betraktning før prosedyrer.

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

Dabigatraneteksilat skal avbrytes midlertidig. Dersom rask reversering av antikoagulasjonseffekten av dabigatran er påkrevet, er det spesifikke reverserende midlet idarusizumab¹⁰ for dabigatran tilgjengelig for voksne pasienter. Reversering av dabigatranbehandling utsetter pasientene for den trombotiske risikoen ved den underliggende sykdommen. Behandling med dabigatraneteksilat kan gjenopptas 24 timer etter administrering av idarusizumab dersom pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er etablert.

Effekt og sikkerhet av idarusizumab har ikke blitt fastslått hos pediatrike pasienter. Hemodialyse kan fjerne dabigatran. Reversering av dabigatraneteksilat-behandling utsetter pasientene for tromboiserisiko fra den underliggende sykdom.

Subakutt kirurgi/intervensjoner

Dabigatraneteksilat skal avbrytes midlertidig. Dersom det er mulig, bør et kirurgisk inngrep/intervensjon utsettes til minst 12 timer etter siste dose. Hvis inngrepet ikke kan utsettes, kan risikoen for blødning være økt. Denne risikoen for blødning bør avveies mot behovet for akutt intervensjon (for konvertering, se over).

Planlagt kirurgi

Dersom det er mulig, bør dabigatraneteksilat avbrytes minst 24 timer før invasive eller kirurgiske prosedyrer. Hos voksne pasienter med høyere blødningsrisiko, eller ved større inngrep der det kan være påkrevet med fullstendig hemostase, bør det vurderes å avbryte dabigatraneteksilat 2-4 dager før kirurgi. For seponeringsanbefalinger, se tabell 2.

Tabell 2: Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer			
Voksne pasienter			
Nyrefunksjon (CrCL i mL/min)	Estimeret halveringstid (timer)	Dabigatraneteksilat bør seponeres før elektiv kirurgi	
		Høy blødningsrisiko eller større inngrep	Standard risiko
≥80	~13	2 dager før	24 timer før
≥50 – <80	~15	2-3 dager før	1-2 timer før
≥30 – <50	~18	4 dager før	2-3 dager før (>48 timer)
Pediatrike pasienter			
Nyrefunksjon (eGFR i mL/min/1,73 m ²)	Dabigatraneteksilat bør seponeres før elektiv kirurgi		
≥80	24 timer før		
50 – 80	2 dager før		
<50	Ikke klarlagt for disse pasienter (se Kontraindikasjoner)		

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunksjon

Økt risiko for spinale eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre over lengre tid. Første dose av dabigatraneteksilat bør administreres minimum to timer etter at kateteret er fjernet. Hos disse pasientene kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer på spinale eller epidurale hematomer.



KOAGULASJONSTESTER OG FORTOLKNING⁴

Behandling med dabigatraneteksilat krever ikke rutinemessig monitorering.^{5,6}

Vurdering av antikoagulasjonsstatus kan være nyttig i spesielle tilfeller, som for eksempel ved mistanke om overdose eller hvor akutte invasive prosedyrer vurderes.

- **Internasjonal Normalisert Ratio (INR)**

INR er upålitelig hos pasienter behandlet med dabigatraneteksilat. Måling av INR bør derfor ikke utføres.

- **Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)**

aPTT gir en tilnærmet indikasjon på graden av antikoagulasjon, men er ikke egnet til nøyaktig bestemmelse av antikoagulasjonseffekten.

- **Fortynnet trombintid (dTT), thrombin tid (TT), ecarin clotting time (ECT)**

Det er en klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen av dabigatran og graden av antikoagulasjonseffekt.¹⁻⁴ For kvantitativ bestemmelse av dabigatran plasmakonsentrasjon er det utviklet flere kalibrerte dabigatrananalyser basert på dTT.⁶⁻⁹ En fortynnet TT-måling^{1,2} (dTT) på **>200 ng/ml dabigatran plasmakonsentrasjon for indikasjonene SPAF og behandling og forebygging av DVT/LE og på >67 ng/ml dabigatran plasmakonsentrasjon for indikasjonene primær forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi før neste legemiddelinntak** kan være forbundet med høyere blødningsrisiko.^{1,2} En normal dTT-måling indikerer ingen klinisk relevant antikoagulasjonseffekt av dabigatran. TT og ECT kan gi nyttig informasjon, men disse testene er ikke standardiserte. I kliniske studier med pediatriske pasienter har antikoagulasjonsaktiviteten blitt evaluert ved bruk av fortynnet trombintid (dTT). Dette er også den foretrukne metoden.

Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose

Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko hos voksne pasienter (se tabell 3). NB: I de første 2-3 dagene etter kirurgi kan aPTT være falskt forlenget.^{3,4}

Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose for pediatriske pasienter som kan være forbundet med økt blødningsrisiko, er ikke kjent.

Tabell 3: Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko hos voksne pasienter.

Test (rett før neste dose)	SPAF og behandling og forebygging av DVT/PE	Primær forebygging av VTE etter elektiv total hofte- eller kneprotesekirurgi
dTT [ng/mL]	>200	>67
ECT [x-ganger øvre normalgrense]	>3	Ingen data*
aPTT [x-ganger øvre normalgrense]	>2	>1,3
INR	Bør ikke utføres	Bør ikke utføres

*ECT var ikke målt for pasienter behandlet for forebygging av VTE etter elektiv total hofte- eller kneprotesekirurgi med 220 mg dabigatraneteksilat én gang daglig.

Tidspunkt for måling: Antikoagulasjonsparametre avhenger av tidspunktet blodprøven tas i forhold til tidspunktet for inntak av forrige dose legemiddel. En blodprøve tatt 2 timer etter inntak av dabigatraneteksilat (maksimumskonsentrasjon) vil gi andre (høyere) resultater for alle koagulasjonstester sammenlignet med blodprøver tatt:

- 10-16 timer etter inntak (minimumskonsentrasjon) for indikasjonene SPAF og behandling og forebygging av DVT/LE, og behandling av (VTE) og forebygging av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra 8 år til under 18 år.
- 20-28 timer etter inntak (minimumskonsentrasjon) for indikasjonene primær forebygging av VTE etter total hofte- eller kneprotesekirurgi etter inntak av samme dose.



OVERDOSERING¹⁻⁴

Ved mistanke om overdosering kan koagulasjonstester være nyttige for å vurdere koagulasjonsstatus. Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av dabigatraneteksilat-behandling. Siden dabigatran hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene, må adekvat diurese opprettholdes. Siden proteinbindingen er lav kan dabigatran fjernes ved dialyse. Det finnes begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren fra kliniske utprøvinger. Dabigatraneteksilat overdosering kan føre til blødning. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes (se Håndtering av blødningskomplikasjoner). Generelle støttetiltak, slik som bruk av peroralt aktivt kull kan vurderes for å redusere absorpsjonen av dabigatran.



HÅNDTERING AF BLØDNINGSKOMPLIKASJONER^{1-3, 10}

I situasjoner der det er påkrevet med rask reversering av antikoagulasjonseffekten av dabigatran (livstruende eller ukontrollert blødning eller akutt kirurgi/akutte prosedyrer), er det spesifikke reverserende midlet idarusizumab tilgjengelig for voksne pasienter. Effekt og sikkerhet av idarusizumab har ikke blitt fastslått hos pediatriske pasienter. Hemodialyse kan fjerne dabigatran.

Avhengig av den kliniske situasjonen bør passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon vurderes. Bruk av ferskt fullblod eller fersk frossen plasma kan vurderes. Ved trombocytopeni eller ved bruk av langtidsvirkende platehemmere bør administrering av blodplatekonsentrat også overveies.

Koagulasjonsfaktorkonsentrater (aktiverte eller ikke-aktiverte) eller rekombinant faktor VIIa kan også overveies. Kliniske data er imidlertid svært begrenset.

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema

Mistenkte bivirkninger kan også meldes direkte til Sandoz A/S ved at bruke den online innberetningsform: <https://pvi1j.solutions.iqvia.com/pvi-web/> eller kontakte adverse.event.norway@sandoz.com.

Se oppdatert preparatomtale (SPC) og opplæringsmateriell på www.felleskatalogen.no.

REFERANSER

1. Sandoz. Dabigatran etexilate 150 mg harde kapsler, Preparatomtale (SPC).
2. Sandoz. Dabigatran etexilate 110 mg harde kapsler, Preparatomtale (SPC).
3. Sandoz. Dabigatran etexilate 75 mg harde kapsler, Preparatomtale (SPC).
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.