

FORSKRIVNINGSVEILEDNING FOR SIKKER BRUK AV DABIGATRAN ETEXILATE ZENTIVA.

Anbefalingene i denne forskrivningsveiledningen gjelder bruk av Dabigatran for indikasjonen:

- Behandling av venøs tromboembolisk sykdom og forebyggelse av recidiverende VTE hos pediatriske pasienter i alderen 8 til under 18 år.

Denne veiledningen gir anbefalinger i riktig bruk av Dabigatran for å minimere risikoen for blødninger.

- Pasientkort og rådgivning
- Indikasjon
- Kontraindikasjoner
- Dosering
- Spesielle pasientgrupper med potensielt høyere blødningsrisiko
- Peroperativ håndtering
- Fortolkning av koagulasjonstester
- Overdosering
- Håndtering av blødningskomplikasjoner

Denne forskrivningsveiledningen erstatter ikke godkjent preparat omtale for Dabigatran Etexilate Zentiva som finnes på www.felleskatalogen.no

PASIENTKORT OG RÅDGIVNING

Pasientkort er inkludert i pakningen for Dabigatran Etexilate Zentiva. Pasienten, eller barnets omsorgsperson, bør instrueres om å ha pasientkortet med seg til enhver tid og vise det i møte med helsepersonell. Pasienten eller barnets omsorgsperson bør lese pasientkortet for veiledning.

INDIKASJON

Behandling av venøs tromboembolisk sykdom og forebyggelse av recidiverende VTE hos pediatriske pasienter i alderen 8 til under 18 år.

KONTRAINDIKASJONER

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene
- eGFR <50 ml/min/1.73m²
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstand som anses å være en signifikant risikofaktor for større blødninger. Dette kan inkludere:
 - pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår
 - 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 intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som
 - Ofrakterat heparin (UFH)
 - Lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.)
 - heparinderivater (fondaparinuks, osv.)
 - Orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, 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, itraconazol, dronedaron og den faste dosekombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling

DOSERING

Dabigatran EteXilate Zentiva 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsler

Dabigatran kapsler kan brukes til barn i alderen 8 år eller eldre som er i stand til å svelge kapslene hele.

Dabigatran skal tas to ganger daglig, én dose om morgenen og én dose om kvelden, til omtrent samme tid hver dag. Doseringsintervallet bør være så nær 12 timer som mulig.

Den anbefalte dosen er basert på pasientens vekt og alder, som vist i **tabell 1**. Dosen skal tilpasses i henhold til vekt og alder i løpet av behandlingen. Ingen doseringsanbefaling kan gis for kombinasjoner av vekt og alder som ikke er angitt i doseringstabellen.

Tabell 1: Enkeltdose og total daglig dose med Dabigatran i milligram (mg), etter pasientens vekt i kilo (kg) og alder i år

Kombinasjoner av vekt og alder		Enkeltdose i mg	Total daglig dose i mg
Vekt i kg	Alder i år		
11 til <13	8 til <9	75	150

13 til <16	8 til <11	110	220
16 til <21	8 til <14	110	220
21 til <26	8 til <16	150	300
26 til <31	8 til <18	150	300
31 til <41	8 til <18	185	370
41 til <51	8 til <18	220	440
51 til <61	8 til <18	260	520
61 til <71	8 til <18	300	600
71 til <81	8 til <18	300	600
>81	10 til <18	300	600

Enkeldoser som krever kombinasjoner av mer enn én kapsel:

300 mg: to 150 mg kapsler eller fire 75 mg kapsler

260 mg: én 110 mg pluss én 150 mg kapsel eller én 110 mg pluss to 75 mg kapsler

220 mg: to 110 mg kapsler

185 mg: én 75 mg pluss én 110 mg kapsel

150 mg: én 150 mg kapsel eller to 75 mg kapsler

Anbefalinger for måling av nyrefunksjon

- Før initiering av behandling med Dabigatran bør den estimerte glomerulære filtrasjonsraten (eGFR) beregnes ved hjelp av Schwartz-formelen (metoden som brukes for kreatininvurdering, skal sjekkes med et laboratorium).
- Dabigatran er kontraindisert hos pediatriske pasienter med eGFR <50 ml/minutt/1,73m² (se kontraindikasjoner)
- Pasienter med eGFR ≥50 ml/minutt/1,73 m² bør behandles med dosen angitt i den aktuelle tabellen (se doseringstabell)

Bytte

Fra Dabigatran til parenteralt antikoagulantium.

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

Siste dose av Dabigatran → Vente 12 timer → Start injiserbart antikoagulant og stopp Dabigatran.

Fra parenteralt antikoagulantium til Dabigatran

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og Dabigatran 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 antikoagulant → Start Dabigatran 0-2 timer før neste dose injiserbart antikoagulant skal administreres → Ikke gi neste dose injiserbart antikoagulant.

Fra Dabigatran til vitamin-K-antagonister (VKA)

Pasienter bør starte med VKA 3 dager før seponering av Dabigatran.

Siden dabigatraneteksilat 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 tolkes med forsiktighet

Fra VKA til Dabigatran

VKA bør stoppes. Dabigatran kan gis når INR er < 2,0.

Administrasjonsmåte

Dabigatran kapsler 75 mg, 110 mg, 150 mg

- Dabigatran 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

Pasienter med økt blødningsrisiko (**se tabell 2**) bør overvåkes nøye for tegn eller symptomer på blødning eller anemi, særlig ved flere risikofaktorer. Uforklarlig fall i hemoglobin og/eller hematokrit eller blodtrykk bør lede til undersøkelser for å avdekke et eventuelt blødningssted. Ved klinisk relevant blødning bør behandling avbrytes. For ytterligere informasjon, se Fortolkning av koagulasjonstester. Effekt og sikkerhet av det spesifikke reverserende midlet idarusizumab har ikke blitt fastslått hos pediatriske pasienter. Hemodialyse kan fjerne dabigatran.

Tabell 2:

Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> • Sterke P-gp⁺ hemmere (se kontraindikasjoner) • Samtidig behandling med svake til moderate P-gp hemmere, fx amiodaron, verapamil, kinidin og tikagrelor.
Farmakodynamiske interaksjoner	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsyre og andre plateaggregasjonshekkere, som klopidogrel • NSAID • SSRI eller SNRI[#] • Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen

Sygdomme/procedure med
særlig blødningsrisiko

- Medfødte eller ervervede koagulationsforstyrrelser
- Trombocytopeni eller funksjonelle trombocyttaggregasjonsdefekter
- Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks
- Nylig biopsi eller større traume
- Bakteriel endokarditis

*For spesielle pasientpopulasjoner som krever dosereduksjon, se Dosering

†CrCl: kreatininclearance; P-gp: P-glykoprotein

#SSRI: Selektive serotoninreopptakshemmere; SNRI: Selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere.

Peroperativ håndtering

Kirurgi og intervensjoner

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

Dabigatran skal avbrytes midlertidig. Hemodialyse kan fjerne dabigatran. Seponering av dabigatranbehandling utsetter pasientene for den trombotiske risikoen ved den underliggende sykdommen.

Subakutt kirurgi/intervensjoner

Dabigatran 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.

Planlagt kirurgi

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

Tabell 3: Seponeringsanbefalinger før invasive og kirurgiske prosedyrer hos pediatrike pasienter:

Nyrefunksjon (eGFR i ml/minjutt/1,73m ²)	Dabigatran bør seponeres før elektiv kirurgi
≥ 80	24 timer før
50 - 80	1-2 dager før

< 50

Disse pasienterne har ikke blitt
undersøkt (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 Dabigatran 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.

Fortolkning av koagulasjonstester

Behandling med Dabigatran krever ikke rutinemessig monitorering.

Måling av dabigatran-relatert antikoagulasjon kan være nyttig for å avdekke for høy eksponering av dabigatran i nærvær av ytterligere risikofaktorer.

- INR - er upålitelig hos pasienter behandlet med Dabigatran og falske positive forhøyede INR-verdier er blitt rapportert. Måling av INR bør derfor ikke utføres.
- Fortynnet trombotest (dTT), ecarin clotting time (ECT) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) kan gi nyttig informasjon, men resultatene bør tolkes med forsiktighet på grunn av variabilitet mellom testene
- Koagulasjonstester verdier rett før neste legemiddeldose som kan være assosiert med økt blødning, er ikke kjent for pediatriske pasienter.

Tidspunkt: Antikoagulasjonsparametre avhenger av tidspunktet blodprøven tas i forhold til tidspunktet for inntak av forrige dose legemiddel. En blodprøve tatt 2 timer etter inntak av Dabigatran (maksimumskonsentrasjon) vil gi andre (høyere) resultater for alle koagulasjonstester sammenlignet med blodprøver tatt 10-16 timer (minimumskonsentrasjon) etter inntak av samme dose.

Overdosering

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av Dabigatran-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 hos voksne vedrørende nytten av denne prosedyren fra kliniske utprøvinger. Dabigatran overdosering kan føre til blødning. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes (se Håndtering av blødningskomplikasjoner).

Håndtering av blødningskomplikasjoner

Effekt og sikkerhet av det spesifikke reverserende midlet 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 blodvolumerstatning gjennomføres.

Rapportering av bivirkninger

Helsepersonell bes melde mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema:

www.dmp.no/meldeskjema