

FORSKRIVNINGSGVEILEDNING FOR SIKKER BRUK AV DABIGATRAN ETEXILATE ZENTIVA.

Anbefalingene i denne forskrivningsveiledningen gjelder bruk av Dabigatran for indikasjonen:

- Primær forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

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

Et pasientkort for din pasient er inkludert i Dabigatran Etexilate Zentiva-pakken. Pasienten skal instrueres om å alltid ha med seg pasientkortet og vise det ved konsultasjon med lege. Pasienten må informeres om viktigheten av å ta medisinen riktig, tegn på blødning og når man skal søke medisinsk hjelp.

INDIKASJON

Primær forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

KONTRAINDIKASJONER

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min)
- 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

Anbefalt daglig dose **to ganger daglig**

DABIGATRAN

110 mg

	Behandlingsstart på operasjonsdagen 1-4 timer etter	Vedlikeholdsdose med oppstart på første dag etter kirurgisk inngrep	Varighet for vedlikeholdsdose
--	--	--	----------------------------------

	avsluttet kirurgisk inngrep		
Pasienter som har gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi	1 kapsel med 110 mg dabigatran	220 mg dabigatran én gang daglig, tatt som 2 kapsler á 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 én gang daglig.

Dosereduksjon

	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)	1 kapsel med 75 mg Dabigatran	150 mg Dabigatran én gang daglig, tatt som 2 kapsler á 75 mg	10 dager (kneprotesekirurgi) Eller 28 – 35 dager (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 Dabigatran-dosen til 75 mg én gang daglig.

Anbefalinger for måling av nyrefunksjonen hos alle pasienter

- Før behandling med Dabigatran 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).

****Cockcroft-Gault formel**
For kreatinin i mg/dl

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

For kreatinin i µmol/l

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{alder [år]}) \times \text{vekt [kg]} (\times 0.85 \text{ hvis kvinne})}{\text{serum kreatinin [µmol/l]}}$$

Bytte

Fra Dabigatran til parenteralt antikoagulantium.

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

Siste dose av Dabigatran → Vente 24 timer → Start injiserbart antikoagulant og stopp Dabigatran.

Fra parenteralt antikoagulantium til Dabigatran

Det parenterale antikoagulantiet 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 injiserbart antikoagulant → Start Dabigatran 0-2 timer før neste dose injiserbart antikoagulant skal administreres → Ikke gi neste dose injiserbart antikoagulant.

Administrasjonsmåte

- 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.
- Dabigatran bør oppbevares i originalemballasjen. Lysfølsom.

Spesielle pasientgrupper med potensielt høyere blødningsrisiko

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.

Koagulasjonstest (se Fortolkning av koagulasjonstester) kan være til hjelp for identifisering av pasienter med økt blødningsrisiko grunnet for stor dabigatraneksponering. Ved klinisk relevant blødning bør behandlingen avbrytes. For situasjoner med livstruende eller ukontrollert blødning, når rask reversering av dabigatrans antikoagulasjonseffekt er påkrevet, er det spesifikke reverserende midlet idarusizumab tilgjengelig.

Tabell 1: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder \geq 75 år
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)
Farmakodynamiske interaksjoner	<ul style="list-style-type: none"> • acetylsalisylsyre og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopidogrel • NSAID • SSRI eller SNRI[#] • andre legemidler som kan svekke hemostase
Sykdommer/prosedyrer med spesiell blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser • trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter • 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

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

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 avbryte Dabigatran 2-4 dager før kirurgi. For seponeringsanbefalinger, se **tabell 2**

Tabell 2: Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer

Nyrefunksjon (CrCL i ml/min)	Estimert halveringstid (timer)	Dabigatran 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 dager før
≥ 30 - < 50	~18	4 dager før	2-3 dager før (>48 timer)

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.

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

- INR - er upaliteilig hos pasienter behandlet med Dabigatran. Maling av INR bor derfor ikke utføres.
- Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) - gir en tilnærmet indikasjon på graden av antikoagulasjon, men er ikke egnet til nøyaktig bestemmelse av antikoagulasjonseffekten.
- Fortynnet trombintid (dTT), trombintid (TT), ecarin clotting time (ECT) - Det er en klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen av dabigatran og graden av antikoagulasjonseffekt. For kvantitativ bestemmelse av dabigatran plasmakonsentrasjon er det utviklet flere kalibrerte dabigatrananalyser basert på dTT. En fortynnet TT-maling (dTT) på > 67 ng/ml dabigatran plasmakonsentrasjon før neste legemiddelinntak kan være forbundet med høyere blødningsrisiko. En normal dTT-maling indikerer ingen klinisk relevant antikoagulasjonseffekt av dabigatran. TT og ECT kan gi nyttig informasjon, men disse testene er ikke standardiserte.

Tabell 3: Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko. NB: I de første 2-3 dagene etter kirurgi kan aPTT være falskt forlenget

Test (rett før neste dose)	
dTT (ng/ml)	>67
ECT (x-ganger øvre normalgrense)	Ingen data*
aPTT (x-ganger øvre normalgrense)	>1,3
INR	Bør ikke utføres

*ECT ble ikke målt hos pasienter behandlet med PRADAXA 220 mg én gang daglig for primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom etter gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

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

Ved mistanke om overdosering kan koagulasjonstester være nyttige for å vurdere koagulasjonsstatus. 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 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). Generelle støttetiltak, slik som bruk av

peroralt aktivt kull kan vurderes for å redusere absorpsjonen av Dabigatran.

Håndtering av blødningskomplikasjoner

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.

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.

Rapportering av bivirkninger

Helsepersonell bes melde mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema:

www.dmp.no/meldeskjema