

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 dessa indikationer:

- Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer)
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (DVT/LE)

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
Rekommenderad daglig dos	3
Särskilda patientgrupper med potentiellt ökad blödningsrisk ¹	6
Perioperativ hantering ¹	7
Koagulationstester och hur de ska tolkas ^{1,2}	8
Överdoser ^{1,2}	10
Hantering av blödningskomplikationer ^{1,2,9}	10
Patientinformationskort och patientrådgivning.....	10
Rapportering av biverkningar	11
Referenser	11

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

Vänligen beakta dessa säkerhetsanvisningar utöver godkänd produktresumé¹

Indikationer¹

- Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF), med en eller flera riskfaktorer, såsom tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA); ålder ≥ 75 år; hjärtsvikt (NYHA-klass \geq II); diabetes mellitus; hypertension.
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna.

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.

Rekommenderad daglig dos

	Dosrekommendation
Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer)	300 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen
Behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (DVT/LE)	300 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen efter behandling i minst 5 dagar med ett parenteralt antikoagulantia

Dossänkning

Dossänkning rekommenderas	
Patienter ≥ 80 år	daglig dos på 220 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen
Patienter som samtidigt använder verapamil	
Dossänkning ska övervägas	
Patienter 75-80 år	daglig dos dabigatranetexilat på 300 mg eller 220 mg bör väljas baserat på en individuell bedömning av tromboembolisk risk och blödningsrisk
Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 30-50 ml/min)	
Patienter med gastrit, esofagit eller gastroesofageal reflux	
Andra patienter med ökad blödningsrisk	

Behandlingstid

Indikation	Behandlingstid
Strokeprevention vid förmaksflimmer	Behandlingen är avsedd som långtidsbehandling
DVT/LE	Behandlingslängden ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av fördelarna med behandlingen jämfört med risken för blödning. Kort behandlingstid (minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången kirurgi, trauma, immobilisering) och längre behandlingstid bör baseras på permanenta riskfaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

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 (det vill säga 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).
- För äldre patienter (> 75 år) och hos patienter med njurfunktionsnedsättning bör njurfunktionen bedömas minst en gång per år.

***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 dabigatran exilatstudier, 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 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).

Från dabigatranetexilat till vitamin K-antagonister

Tid för behandlingsstart av vitamin K-antagonister bör anpassas baserat på CrCL enligt följande:

- CrCL ≥50 ml/min, behandling med vitamin K-antagonister bör påbörjas 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.
- CrCL ≥30 - <50 ml/min, behandling med vitamin K-antagonister bör påbörjas 2 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.

Eftersom dabigatranetexilat kan leda till förhöjt international normalised ratio (INR), återspeglar ett INR-test effekten av vitamin K-antagonister först två dagar efter avslutad behandling med dabigatranetexilat. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.

Från vitamin K-antagonister till dabigatranetexilat

Avbryt behandlingen med vitamin K-antagonister. Dabigatranetexilat kan ges så snart INR är <2,0.

Elkonvertering (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas för prevention av stroke och systemisk embolism kan fortsätta använda dabigatranetexilat under elkonvertering.

Kateterablation vid förmaksflimmer (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Kateterablation kan genomföras hos patienter som står på dabigatranetexilatbehandling 150 mg två gånger dagligen. Dabigatranetexilatbehandlingen behöver inte avbrytas under ingreppet. Det finns inga data tillgängliga för dabigatranetexilatbehandling 110 mg två gånger dagligen.

Perkutan koronarintervention (PCI) med stentning (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår en PCI med stentning kan behandlas med dabigatranetexilat i kombination med trombocytageragationshämmare efter att hemostas har uppnåtts.

Administreringsätt

Dabigatranetexilat är avsett 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 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. Hos patienter med ökad blödningsrisk vid hög exponering för dabigatran rekommenderas en dos på 220 mg (taget som en kapsel på 110 mg två gånger per dag). 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	Betydande riskfaktorer: <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) Mindre riskfaktorer: <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 hemostasen
Sjukdomar/ingrepp som innebär särskilda blödningsrisker	<ul style="list-style-type: none">• Medfödda eller förvärvade koagulationsrubbningar• Trombocytopeni eller funktionella trombocytdefekter• Nyligen genomförd biopsi eller större 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 hantering¹

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.

Kateterablation vid förmaksflimmer kan genomföras hos patienter som står på behandling med dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen. Behandlingen med dabigatranetexilat behöver inte avbrytas.

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 dabigatranetexilats 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.

Subakut kirurgi / ingrepp

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 kirurgiskingrepp. 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 dabigatranetexilat

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.

- **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 >200 ng/ml (ungefär >65 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]	>200
ECT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	>3
aPTT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	>2
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 10-16 timmar (lägsta nivå) efter intag av samma dos.

Överdoserings^{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. Överdoserings 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).