

Viktig riskminimeringsinformation för Hälso & sjukvårdspersonal

FÖRSKRIVARGUIDE

Dabigatran etexilate Orion (dabigatranetexilat)

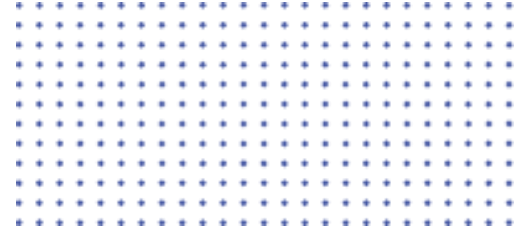
Rekommendationerna avser endast indikationerna:

- Strokeprevention vid förmaksflimmer
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (DVT/LE)

Denna vägledning ger rekommendationer för hur dabigatran ska användas för att minimera blödningsrisken

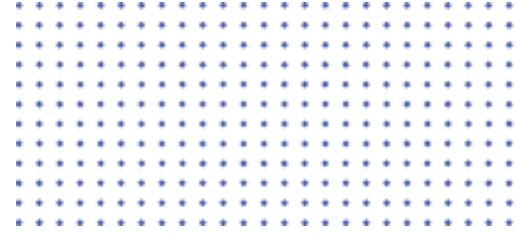
- Indikationer
- Kontraindikationer
- Perioperativ hantering
- Dosering
- Särskilda patientgrupper med potentiellt högre risk för blödning
- Koagulationstester och hur de ska tolkas
- Överdoser
- Hantering av blödningskomplikationer
- Dabigatran etexilate Orion Patientinformationskort och rådgivning

Denna förskrivarguide ersätter inte produktresumén för Dabigatran etexilate Orion (SmPC).^{1,2}



INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INDIKATIONER ^{1,2}	3
KONTRAINDIKATIONER ^{1,2}	3
DOSERING ^{1,2}	4
SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER MED ÖKAD RISK FÖR BLÖDNING ^{1,2}	7
PERIOPERATIV HANTERING	8
KOAGULATIONSTESTER OCH HUR DE SKALL TOLKAS ³	10
ÖVERDOSERING ¹⁻³	11
HANTERING AV BLÖDNINGSKOMPLIKATIONER ^{1-3,10}	11
PATIENTINFORMATIONSKORT OCH RÅDGIVNING	11



➤ INDIKATIONER ^{1,2}

- Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke valvulärt förmaksflimmer, med en eller flera riskfaktorer (SPAF), 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 (DVT/LE)

KONTRAINDIKATIONER^{1,2}

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Svår njurfunktionsnedsättning (Kreatininclearance [CrCL] <30 ml/min)
- Pågående kliniskt signifikant blödning
- Skada eller tillstånd som anses vara en betydande riskfaktor för blödning. Detta kan innefatta:
 - pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen
 - förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk
 - nyliga hjärn- eller ryggradsskador
 - 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 användning av annat antikoagulantium, t.ex:
 - ofraktionerat heparin (UFH)
 - lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc.)
 - heparinderivat (fondaparinux etc.)
 - orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban etc.)

såvida det inte är under specifika omständigheter. Dessa är byte 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: ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir
- Hjärtklaffproteser som fordrar antikoagulationsbehandling

DOSERING^{1,2}

REKOMMENDERAD DAGLIG DOS¹

150 mg dabigatran två gånger dagligen

Indikation	Dosrekommendation
Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller fler riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer (SPAF))	300 mg dabigatran som tas som en kapsel 150 mg två gånger dagligen
Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (DVT/PE)	300 mg dabigatran som tas som en kapsel 150 mg två gånger dagligen efter behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar



Behandling med
parenteralt
antikoagulantia



Sluta efter ≥ 5 dagar



Starta dabigatran

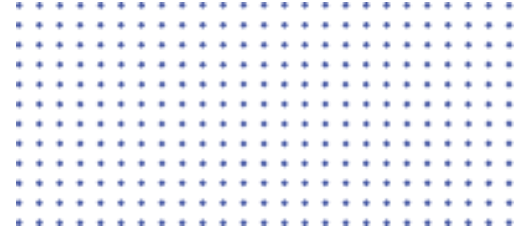
DOSREDUKTION

LÄGRE DOS FÖR SPECIELLA POPULATIONER*²

110 mg dabigatran två gånger dagligen

Dosreduktion rekommenderas	Dosrekommendation
Patienter ≥ 80 år	Daglig dos på 220 mg dabigatran som tas som en kapsel 110 mg två gånger dagligen
Patienter som samtidigt behandlas med verapamil	
Dosreduktion för övervägande	Dosrekommendation
Patienter 75-80 år	Daglig dos dabigatran 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	

*Strokeförebyggande vid förmaksflimmer; behandling av DVT och LE, och förebyggande av återkommande DVT och LE.



BEHANDLINGSLÄNGD

Indication	Duration of use
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 NJURFUNKTIONEN I ALLA PATIENTGRUPPER

- Innan behandlingen med **Dabigatran etexilate Orion** påbörjas bör njurfunktionen bedömas med hjälp av beräknat kreatininclearance (CrCL) enligt Cockcroft-Gault*-metoden för att exkludera patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (dvs. kreatininclearance <30 ml/min)
- Njurfunktionen bör också bedömas vid misstanke om minskande njurfunktion **under behandlingen** (tex. 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-Gaults formel	
För kreatinin i mg/dl $\frac{(140 - \text{ålder [år]}) \times \text{vikt [kg]} \times 0,85 \text{ (för kvinnor)}}{72 \times \text{serumkreatinin [mg/dl]}}$	För Kreatinin i µmol/l $\frac{1,23 \times (140 - \text{ålder [år]}) \times \text{vikt [kg]} \times 0,85 \text{ (för kvinnor)}}{\text{serumkreatinin [µmol/l]}}$

ÖVERGÅNG MELLAN BEHANDLINGAR^{1,2}

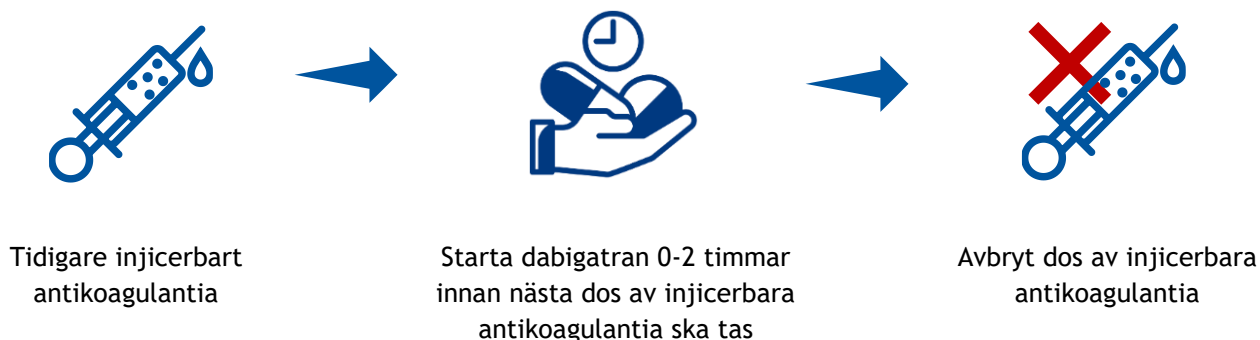
Från behandling med dabigatran till parenterala antikoagulantia

- Efter den sista dosen dabigatran rekommenderas att vänta 12 timmar före byte till ett parenteralt antikoagulantium.



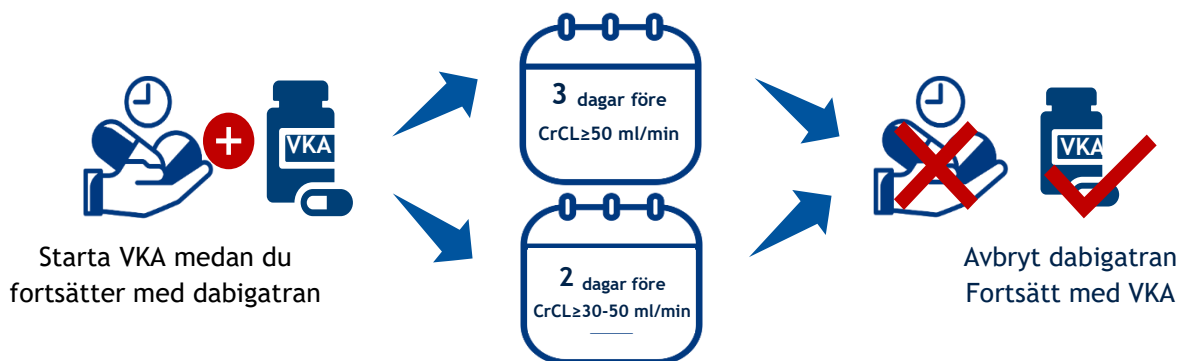
Parenterala antikoagulantia till dabigatran

- Den parenterala antikoagulantian skall avbrytas och dabigatran skall påbörjas 0-2 timmar före tidpunkten då nästa dos av den alternativa behandlingen skulle givits, eller vid behandlingsavslut för kontinuerlig behandling (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin (UFH)).

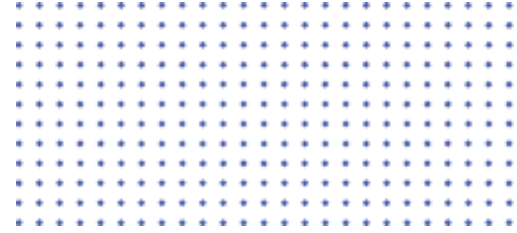


Från behandling med dabigatran till vitamin K-antagonister (VKA)

- Anpassa tid för behandlingsstart av vitamin-K-antagonisten enligt följande:
 - CrCL ≥ 50 ml/min, VKA skall påbörjas 3 dagar innan dabigatranbehandlingen avslutas
 - CrCL ≥ 30 - < 50 ml/min, VKA skall påbörjas 2 dagar innan dabigatranbehandlingen avslutas

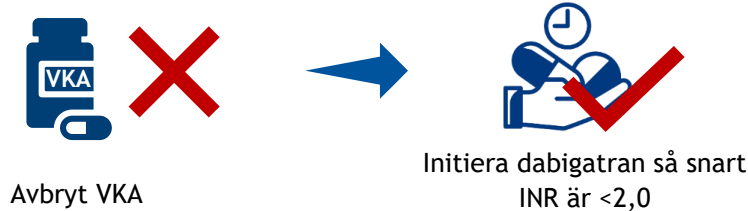


Eftersom dabigatran kan påverka International Normalized Ratio (INR), återspeglar INR-test effekten av VKA först två dagar efter avslutad behandling med dabigatran. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.



Från VKA till dabigatran

- Avbryt behandlingen med VKA. Dabigatran kan ges så snart INR är <2,0.



Elkonvertering

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas för att förebygga stroke och systemisk emboli kan stanna på dabigatran medan de elkonverteras.

Kateterablation för förmaksflimmer

Kateterablation kan genomföras hos patienter med strokeprevention vid förmaksflimmer som står på dabigatranbehandling 150 mg två gånger dagligen. Behandlingen med dabigatran behöver inte avbrytas. Det finns inga data tillgängliga för behandling med dabigatran 110 mg två gånger dagligen.

Perkutan koronarintervention (PCI) med stentning

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

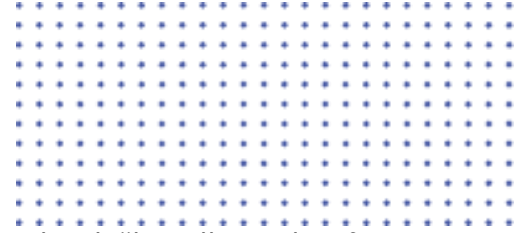
ADMINISTRERINGSSÄTT

Dabigatran är avsett för oral användning

- Kapslarna kan tas med eller utan mat. Dabigatran skall sväljas hela med ett glas vatten för att underlätta transport till magsäcken.
- Kapseln ska inte krossas, tuggas eller tömmas på korn eftersom det kan öka risken för blödning.
- Dabigatran ska förvaras i originalförpackning för att skyddas mot fukt.

SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER MED ÖKAD RISK FÖR BLÖDNING^{1,2}

Patienter som har en ökad blödningsrisk (se Tabell 1 på nästa sida) 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 blödning. 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 med ökad blödningsrisk som orsakats av för hög exponering av dabigatran. Om man upptäcker att en patient med hög blödningsrisk utsätts för en för hög exponering av 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.

För situationer med livshotande eller okontrollerad blödning, när snabb reversering av den antikoagulerande effekten av dabigatran krävs, finns det specifika reverseringsmedlet (idarucizumab) tillgängligt.¹⁰

Tabell 1* Riskfaktorer som kan öka blödningsrisken

Farmakodynamiska och -kinetiska faktorer	Ålder ≥ 75 år
Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran	Betydande: <ul style="list-style-type: none">Måttlig njurfunktionsnedsättning (30-50 ml/min CrCL)[†]Samtidig administrering med starka P-gp[†]-hämmare (se avsnitt Kontraindikationer)Samtidig administrering med svaga till måttliga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor) Mindre: <ul style="list-style-type: none">Låg kroppsvikt (<50 kg)
Farmakodynamiska interaktioner	<ul style="list-style-type: none">Acetylsalicylsyra och andra trombocyt aggregationshämmare såsom klopidogrelNSAIDSSRI or SNRI[#]Andra läkemedel som kan påverka hemostasen
Sjukdomar/ingrepp som innebär särskild risk för blödning	<ul style="list-style-type: none">Medfödda eller förvärvade koagulationsrubbningsTrombocytopeni eller funktionella trombocytdefekterEsofagit, gastrit och gastroesofagal refluxNyligen genomförd biopsi eller större traumaBakteriell endokardit

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

[†] CrCl: Kreatinin-clearance; P-gp: P-glykoprotein;

[#] SSRI: Selektiva serotoninåterupptagshämmare; SNRI: serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare.

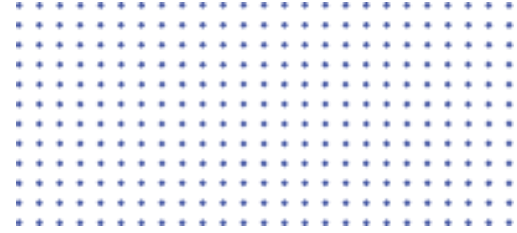


PERIOPERATIV HANTERING

KIRURGI OCH INGREPP

Patienter som behandlas med dabigatran och som genomgår kirurgi eller invasiva procedurer har en förhöjd blödningsrisk. Därför kan behandlingen med dabigatran tillfälligt behöva avbrytas vid kirurgisk behandling.

Clearance av dabigatran hos patienter med njurinsufficiens kan ta längre tid. Det bör tas till hänsyn innan eventuella procedurer påbörjas. Se även avsnittet "SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER MED ÖKAD RISK FÖR BLÖDNING".



AKUT KIRURGI ELLER BRÅDSKANDE PROCEDURER

Dabigatran bör sättas ut tillfälligt. När snabb reversering av antikoagulationseffekten av dabigatran krävs finns det specifika reverseringsläkemedlet (idaricizumab) till dabigatran tillgängligt.¹⁰

Reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt utsätter patienter för den trombotiska risk som är knuten till deras bakomliggande sjukdom. Dabigatranbehandling kan återinsättas 24 timmar efter administrering av idarucizumab, om patienten är kliniskt stabil och adekvat hemostas har uppnåtts.

MINDRE BRÅDSKANDE KIRURGI/PROCEDURER

Dabigatran bör sättas ut tillfälligt. En operation/intervention bör skjutas upp till minst 12 timmar efter senaste dosen dabigatran. Om kirurgi av medicinska skäl inte kan senareläggas kan risken för blödning öka. Risken för blödning bör vägas mot hur brådskande det medicinska behovet för proceduren är (för elkonvertering se ovan).

ELEKTIV KIRURGI

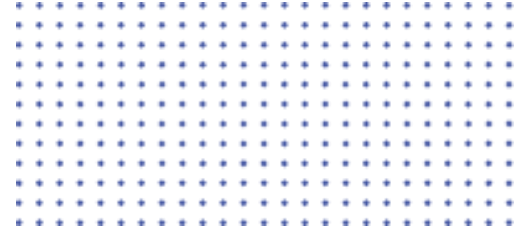
Dabigatran bör om möjligt sättas ut minst 24 timmar innan invasiva eller kirurgiska ingrepp. Hos patienter med högre risk för blödning eller vid större operationer där fullständig hemostas kan krävas, överväg att sätta ut dabigatran 2-4 dagar före operation. För Riktlinjer avseende behandlingsuppehåll se Tabell 2.

Tabell 2: Riktlinjer för behandlingsuppehåll inför invasiva eller kirurgiska ingrepp

Njurfunktion (CrCl ml/min)	Uppskattad halveringstid (timmar)	Utsättning av dabigatran inför elektiv kirurgi	
		Hög blödningsrisk eller omfattande kirurgi	Normal risk
≥80	~13	2 dagar före	24 timmar före
≥50 - <80	~15	2-3 dagar före	1-2 dagar före
≥30 - <50	~18	4 dagar före	2-3 dagar före (>48 timmar)

SPINAL ANESTESI/EPIDURAL ANESTESI/LUMBALPUNKTION

Procedurer som spinal anestesi kan kräva fullständig hemostatisk funktion. Risken för spinalt eller epiduralt hematoma kan vara ökad vid traumatisk eller upprepad punktion samt vid förlängd användning av epiduralkatetrar. Efter avlägsnande av katetern bör åtminstone 2 timmar passera innan den första dosen dabigatran administreras. Dessa patienter kräver täta observationer av neurologisk funktion och symtom på spinalt eller epiduralt hematoma.



KOAGULATIONSTESTER OCH HUR DE SKA TOLKAS³

Behandling med Dabigatran kräver ingen klinisk rutinövervakning.^{4,5} Vid en misstänkt överdos, eller hos patienter som behandlas med dabigatran på akutmottagningar eller före operation, bör man utvärdera antikoaguleringsstatus. De tillgängliga testmetoderna beskrivs enligt följande. För ytterligare information, se produktresumén.

International Normalised Ratio (INR)

- INR-test är inte tillförlitligt för patienter som använder dabigatran och bör inte utföras.

Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)

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

Dilute Thrombin Time (dTT), Thrombin Time (TT), Ecarin Clotting Time (ECT)

- Det finns en nära korrelation mellan plasmakoncentrationen av dabigatran och graden av antikoagulationseffekt.¹⁻³ För kvantitativa mått på plasmakoncentrationer av dabigatran har flera kalibrerade tester baserade på dTT utvecklats.⁶⁻⁹ En utspädd TT mätning (dTT) på **>200 ng/ml av dabigatran plasmakoncentration före nästa läkemedelsintag** kan vara associerat med en högre blödningsrisk.^{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. Resultaten bör tolkas med försiktighet på grund av variabilitet mellan tester.

Tabell 3: Gränsvärden vid dalvärde (dvs. precis före nästa läkemedelsintag) för koagulationstest som kan förknippas med en ökad blödningsrisk.^{1,2} Observera: att större testvariabilitet kan föreligga de första 2-3 dagarna efter kirurgi varpå resultaten bör tolkas med försiktighet.^{3,4}

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 utföras

Tidpunkt: Antikoagulatoriska parametrar påverkas av den tidpunkt då blodprovet togs liksom av 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 alla koagulationstester jämfört med ett blodprov som tagits 10-16 timmar (lägsta nivå) efter intag av samma dos.



ÖVERDOSERING¹⁻³

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 dabigatran. Eftersom dabigatran huvudsakligen utsöndras via njurarna är det viktigt att upprätthålla adekvat diures. Eftersom proteinbindningsgraden är låg kan dabigatran dialyseras, men det finns en begränsad klinisk erfarenhet som visar på om denna metod är användbar utifrån kliniska studier. Överdoserings av dabigatran kan leda till blödning. Om blödningskomplikationer uppträder måste behandlingen sättas ut och orsaken till blödningen undersökas (se avsnittet Hantering av blödningskomplikationer). Allmänna stödåtgärder såsom oralt givet aktivt kol kan övervägas för att minska absorptionen av dabigatran.



HANTERING AV BLÖDNINGSKOMPLIKATIONER^{1-3,10}

För situationer när snabb reversering av den antikoagulerande effekten av dabigatran krävs (livshotande eller okontrollerad blödning eller för akut kirurgi/brådskande procedurer) finns ett specifikt reverserande läkemedel (idarucizumab) tillgängligt. Beroende på den kliniska situationen ska lämplig understödande behandling, såsom exempelvis kirurgisk hemostas och volymersättning användas. Man bör även överväga administration av blod, färskfrusen plasma och/eller trombocyt koncentrat vid förekomst av trombocytopeni eller då långtidsverkande trombocythämmande läkemedel har använts. Behandling med koagulationsfaktorkoncentrat (aktiverat eller icke aktiverat) eller rekombinant faktor VIIa kan beaktas. Kliniska data är dock mycket begränsade.



PATIENTINFORMATIONSKORT OCH RÅDGIVNING

Ett patientinformationskort tillhandahålls till din patient i förpackningen med Dabigatran etexilate Orion. Patienten skall instrueras om att alltid bära med sig patientinformationskortet och att det skall uppvisas vid kontakter med sjukvården. Patienten skall informeras om vikten av att följa ordinationen och om vilka symtom eller tecken som tyder på blödning och i vilka fall vård ska uppsökas.



RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA 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
Orion Pharma AB
tel.: 08-623 64 40
e-post: medinfo@orionpharma.com

Om en misstänkt biverkning skulle uppkomma ber vi dig rapportera den till
Läkemedelsverket



Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

REFERENSER

1. Dabigatran etexilate Orion 150 mg hårda kapslar Produktresumé.
2. Dabigatran etexilate Orion 110 mg hårda kapslar Produktresumé.
3. van Ryn J et al. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116-1127.
4. Liesenfeld K-H et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527-537.
5. Stangier J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292-303.
6. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France).
www.clottingtesting.com
7. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain).
www.instrumentationlaboratory.com
8. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). www.technoclone.com
9. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany).
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
10. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373:511-20.