

Viktig riskminimeringsinformation för Hälso & sjukvårdspersonal

FÖRSKRIVARGUIDE

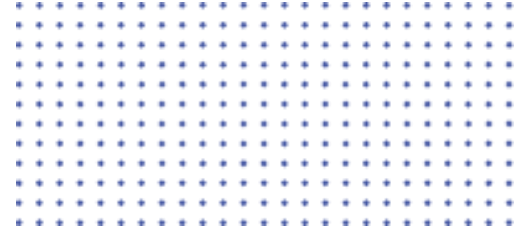
Dabigatran etexilate Orion (dabigatranetexilat)

För primär prevention av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) efter genomgången elektiv total protesoperation i höft eller knäled.

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

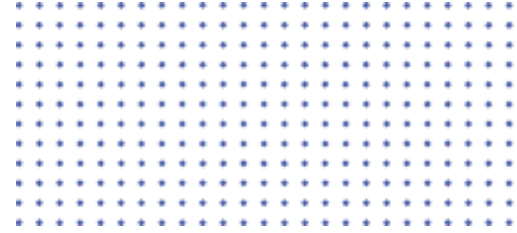
- Indikation
- Kontraindikationer
- Perioperativ hantering
- Dosering
- Särskilda patientgrupper med potentiellt högre risk för blödning
- Koagulationstester och hur de ska tolkas
- Överdoser
- Hantering av blödningskomplikationer
- Dabigatran etexilate Orion Patientinformationskort och rådgivning

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



INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INDIKATION ^{1,2}	3
KONTRAINDIKATIONER ^{1,2}	3
DOSERING ^{1,2}	4
SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER MED ÖKAD RISK FÖR BLÖDNING ^{1,2}	6
PERIOPERATIV HANTERING	8
KOAGULATIONSTESTER OCH HUR DE SKALL TOLKAS ³	8
ÖVERDOSERING ¹⁻³	9
HANTERING AV BLÖDNINGSKOMPLIKATIONER ^{1-3,10}	10
PATIENTINFORMATIONSKORT OCH RÅDGIVNING	10



➤ INDIKATION ^{1,2}

Primär prevention av venös tromboembolisk sjukdom hos vuxna patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft eller knäled (pVTEp).

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, itraconazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir
- Hjärtklaffproteser som fordrar antikoagulationsbehandling

DOSERING^{1,2}

REKOMMENDERAD DAGLIG DOS ÄR 2 KAPSLAR Å 110 MG EN GÅNG DAGLIGEN^{1,2}

	Behandling initieras på operationsdagen 1-4 timmar efter avslutad operation	Underhållsdos med början första dagen efter operation	Behandlingstid med underhållsdos
Patienter som genomgått elektiv total protesoperation i knäled	En kapsel dabigatran å 110 mg	220 mg dabigatran en gång dagligen taget som 2 kapslar å 110 mg	10 dagar
Patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höftled			28-35 dagar

Observera: Om hemostas i den postoperativa fasen inte säkras, bör behandlingens initiering förskjutas. Om behandlingen inte påbörjas på operationsdagen ska behandlingen inledas med 2 kapslar en gång dagligen.

DOSREDUKTION

LÄGRE DAGLIG DOS FÖR SPECIELLA POPULATIONER TAGET SOM 2 KAPSLAR Å 75 MG EN GÅNG DAGLIGEN^{1,2}

	Behandling initieras på operationsdagen 1-4 timmar efter avslutad operation	Underhållsdos med början första dagen efter operation	Behandlingstid med underhållsdos
Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance [CrCL] 30-50 ml/min)	En kapsel dabigatran 75 mg	150 mg dabigatran en gång dagligen, taget som 2 kapslar 75 mg	10 dagar
Patienter som samtidigt använder verapamil, amiodaron, kinidin			(vid protesoperation i knäled) eller
Patienter som är 75 år eller äldre			28-35 dagar (vid protesoperation i höftled)

För patienter med både måttligt nedsatt njurfunktion och som samtidigt behandlas med verapamil, bör en dosreduktion av dabigatran till 75 mg en gång dagligen övervägas.

REKOMMENDATION FÖR MÄTNING AV NJURFUNKTIONEN I ALLA PATIENTGRUPPER

- Njurfunktionen bör bedömas genom att beräkna kreatininclearance (CrCL) med Cockcroft-Gault*-metoden innan behandling med dabigatran påbörjas för att utesluta patienter med gravt nedsatt njurfunktion (dvs CrCL <30 ml/min)
- Njurfunktionen bör också bedömas vid misstanke om minskande njurfunktion under behandlingen (t.ex. hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

*Cockcroft-Gaults formel	
För kreatinin i mg/dl	För kreatinin i µmol/l
$\frac{(140 - \text{ålder [år]}) \times \text{vikt [kg]} \times 0,85 \text{ (för kvinnor)}}{72 \times \text{serumkreatinin [mg/dl]}}$	$\frac{1,23 \times (140 - \text{ålder [år]}) \times \text{vikt [kg]} \times 0,85 \text{ (för kvinnor)}}{\text{serumkreatinin [µmol/l]}}$

ÖVERGÅNG MELLAN BEHANDLINGAR^{1,2}

Dabigatranbehandling till parenterala antikoagulantia

- Det rekommenderas att vänta 24 timmar efter den sista dosen före byte från dabigatran till ett parenteralt antikoagulantium.



Sista dosen
av dabigatran



Vänta
24 timmar



Starta injicerbart
antikoagulantium
och avbryt
dabigatran

Parenterala antikoagulantia till dabigatran

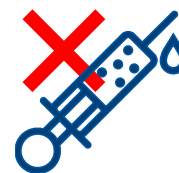
- Den parenterala antikoagulantian skall avbrytas och dabigatran skall påbörjas 0-2 timmar före tidpunkten då nästa dos av den alternativa behandlingen skulle givits, eller vid behandlingsavslut för kontinuerlig behandling (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin (UFH)).



Tidigare injicerbart
antikoagulantia



Starta dabigatran 0-2 timmar
innan nästa dos av injicerbara
antikoagulantia ska tas



Avbryt dos av injicerbara
antikoagulantia

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) 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.

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 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 trombocyttaggregationshämmare såsom klopidogrelNSAIDSSRI eller SNRI[#]Andra läkemedel som kan påverka hemostasen
Sjukdomar/ingrepp som innebär särskild risk för blödning	<ul style="list-style-type: none">Medfödda eller förvärvade koagulationsrubbningarTrombocytopeni eller funktionella trombocytdefekterEsofagit, gastrit och gastroesofagal refluxNyligen genomförd biopsi eller större traumaBakteriell endokardit

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

[†] CrCL: Kreatininclearance; 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 hänsyn till innan eventuella behandlingar 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 (idarucizumab) 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.

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 operationen. 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 hematom kan vara ökad vid traumatisk eller upprepade 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 hematom.



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 antikoagulations-effekt.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 >67 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.

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}

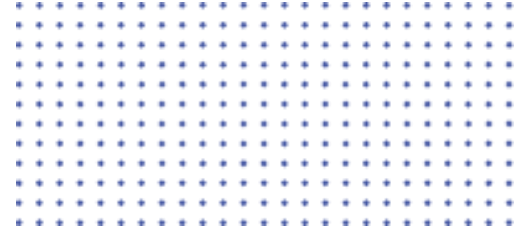
Test (dalvärde)	
dTT [ng/mL]	>67
ECT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	Ingen data*
aPTT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	>1,3
INR	Bör ej utföras

*ECT har inte mätts vid profylax mot VTE efter total protesoperation i höft eller knäled med dosering 220 mg dabigatran en gång dagligen.

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 20-28 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. Överdosering 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.

Rekommendationerna i denna förskrivarguide avser endast användning av dabigatran i primär prevention av VTE efter total höft- eller knäprotesoperation med dosering en gång dagligen.



PATIENTINFORMATIONKORT OCH RÅD GIVNING

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

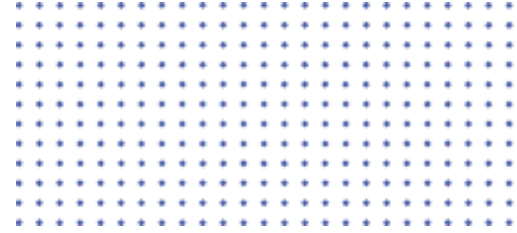
Om en misstänkt biverkning skulle uppkomma ber vi dig rapportera den till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se



REFERENSER

1. Dabigatran etexilate Orion 75mg hårda kapslar Produktresumé.
2. Dabigatran etexilate Orion 110mg 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.