**Guide til reduktion af lægemiddel- og brugsrisici - Sundhedspersonale**

Se også produktresuméet/indlægssedlen for dabigatranetexilat

**Dabigatran-etexilat STADA 75 mg**

**Dabigatran-etexilat STADA 110 mg**

**Dabigatran-etexilat STADA Nordic 75 mg**

**Dabigatran-etexilat STADA Nordic 110 mg**

**(dabigatranetexilat)**

**Anbefalingerne vedrører kun denne indikation:**

• Primær forebyggelse af venøse tromboemboliske hændelser (VTE) efter elektiv kirurgisk hofte- eller knæalloplastik – 1 x dagligt

I denne vejledning anvendes udtrykket "kapsel" i stedet for udtrykket "hård kapsel”, når den farmaceutiske doseringsform nævnes for klarhedens skyld.

Indholdsfortegnelse

[Indikation 3](#_Toc161921294)

[Kontraindikationer 3](#_Toc161921295)

[Dosering 1 3](#_Toc161921296)

[Særlige patientgrupper med potentielt øget risiko for blødning 5](#_Toc161921297)

[Perioperativ behandling af antikoagulation 7](#_Toc161921298)

[Koagulationsprøver og fortolkningen heraf 8](#_Toc161921299)

[Overdosis 9](#_Toc161921300)

[Behandling af blødningskomplikationer 9](#_Toc161921301)

[Patientkort og patientrådgivning 10](#_Toc161921302)

[Indberetning af bivirkninger 10](#_Toc161921303)

[Referencer 11](#_Toc161921304)

Denne vejledning indeholder anbefalinger til at reducere risikoen for blødning ved anvendelsen af dabigatranetexilat.

**Følg disse sikkerhedsinstruktioner ud over produktresumé 1**

Indikation**1**

Primær forebyggelse af venøse tromboemboliske hændelser hos voksne patienter efter elektiv kirurgisk hofte- eller knæalloplastik.

Kontraindikationer**1**

• Overfølsomhed over for det aktive stof eller andre indholdsstoffer

• Svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min)

• Akut, klinisk relevant blødning

• Læsioner eller kliniske situationer, der betragtes som en væsentlig risikofaktor for større blødninger. Det kan f.eks. være:

− akut eller nylig gastrointestinal ulceration

− ondartede neoplasmer med høj risiko for blødning

− nylige hjerne- eller rygmarvsskader

− nylig operation i hjernen, rygmarven eller øjnene

− nylig intrakraniel blødning

− kendte eller mistænkte varicer i spiserøret

− arteriovenøse misdannelser

− vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter

• Samtidig behandling med andre antikoagulantia, f.eks.

− ufraktionerede hepariner

− hepariner med lav molekylvægt (enoxaparin, dalteparin osv.)

− Heparinderivater (fondaparinux, etc.)

− orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.), undtagen under særlige omstændigheder. Disse omfatter skift af antikoagulantiabehandling, når ufraktioneret heparin gives i doser, der er nødvendige for at opretholde patency af et centralt vene- eller arteriekateter, eller når ufraktioneret heparin gives under kateterablation for atrieflimren

• Nedsat leverfunktion eller leversygdom, der sandsynligvis vil påvirke overlevelsen

• Samtidig behandling med følgende potente P-glycoproteinhæmmere: systemisk administreret ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron og kombinationsprodukter af glecaprevir/pibrentasvir.

• Patienter med kunstige hjerteklapper, der kræver antikoagulerende behandling.

Dosering 1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Initiering af behandling** på operationsdagen 1-4 timer postoperativt | **Vedligeholdelsesdosis** fra den første dag efter indgrebet | **Varighed af** administration af vedligeholdelsesdosis |
| Patienter efter elektiv kirurgisk knæalloplastik | 1 kapsel dabigatranetexilat på 110 mg | 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt, taget som 2 kapsler a 110 mg | 10 dage |
| Patienter efter elektiv kirurgisk hoftealloplastik | 28-35 dage |

**Dosisreduktion**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Initiering af behandling** på operationsdagen 1-4 timer postoperativt | **Vedligeholdelsesdosis** fra første dag efter operationen | **Varighed af** administration af vedligeholdelsesdosis |
| Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance, CrCl 30-50 ml/min) | 1 kapsel dabigatranetexilat på 75 mg | 150 mg dabigatranetexilat én gang dagligt, taget som 2 kapsler a 75 mg | 10 dage (elektiv knæalloplastik) eller 28-35 dage (elektiv hoftealloplastik) |
| Patienter, der samtidig får verapamil, amiodaron eller quinidin |
| Patienter > 75 år |

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og samtidig medicinering med verapamil bør yderligere reduktion til 75 mg én gang dagligt overvejes.

For begge kirurgiske indgreb gælder følgende: Hvis hæmostase ikke bekræftes, bør initiering af behandling udsættes. Hvis behandlingen ikke påbegyndes på operationsdagen, skal behandlingen påbegyndes med 2 kapsler en gang dagligt.

**Anbefaling om at kontrollere nyrefunktionen hos alle patienter**

•Før behandling med dabigatranetexilat bør nyrefunktionen evalueres ved at bestemme kreatininclearance ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen\* for at udelukke patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

• Nyrefunktionen bør evalueres i kliniske situationer, hvor der er mistanke om et muligt fald eller forringelse af nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering og visse former for samtidig medicinering).

**\*Cockcroft-Gault formel**

Når serumkreatinin gives i mg/dl:

$$CrCl (ml/min)=\frac{\left(140-alder\right) x vægt \left(kg\right)}{72 x serumkreatinin \left(\frac{mg}{dL}\right)} (x 0,85 hvis kvinde) $$

Når serumkreatinin udtrykkes i μmol/l:

$$CrCl (ml/min)=\frac{1,23 x \left(140-alder\right) x vægt \left(kg\right)}{serumkreatinin \left(µ\frac{mol}{L}\right)} (x 0,85 hvis kvinde) $$

Hos kvinder multipliceres den beregnede værdi med 0, 85 på grund af den lavere andel af muskler.

\* Da kreatininclearance blev beregnet ved hjælp af serum-kreatininniveauer ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen i dabigatranexilat undersøgelser, refererer de globale anbefalinger til vurdering af nyrefunktionen i dabigatran produktresuméet altid til kreatininclearance estimeret ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen

**Behandlingsskift**

*Fra dabigatranetexilat til et parenteralt antikoagulant*

Det anbefales at vente 24 timer efter den sidste dosis, før der skiftes fra dabigatranetexilat til parenteralt antikoagulantia.

*Fra et parenteralt antikoagulant til dabigatranetexilat*

Parenteral antikoagulation bør seponeres. Dabigatranetexilat bør gives 0 til 2 timer før næste planlagte anvendelse af alternativet eller på seponeringstidspunktet i tilfælde af igangværende behandling (f.eks. intravenøs behandling med ufraktioneret heparin).

*Indgivelsesmåde*

Dabigatranetexilat kapslen er beregnet til oral brug.

• Kapslen kan tages med eller uden måltider. Kapslen skal synkes hel med et glas vand for at lette passagen til maven.

• Kapslen må ikke knækkes eller tygges, og kapslens indhold må ikke tømmes, da dette kan øge risikoen for blødning.

Særlige patientgrupper med potentielt øget risiko for blødning**1**

Tæt monitorering anbefales hos patienter med øget risiko for blødning (se tabel 1) (tegn eller symptomer på blødning eller anæmi), især når der er flere risikofaktorer. Hvis der er et uforklarligt fald i hæmoglobin- og/eller hæmatokritniveauet eller blodtrykket, skal det føre til udredning af en blødningskilde. Dosisjustering bør foretages efter lægens skøn efter omhyggelig vurdering af den terapeutiske fordel for den enkelte patient (se ovenfor). En koagulationstest (se afsnittet om koagulationstest og fortolkningen heraf) kan hjælpe med at identificere patienter, der har højere risiko for blødning på grund af overdreven eksponering for dabigatran.

Hvis der opstår klinisk relevant blødning, skal behandlingen seponeres.

Hvis hurtig reversering af dabigatran's antikoagulerende virkning er nødvendig i situationer med livstruende eller ukontrollabel blødning, er en specifik modgift (idarucizumab) tilgængelig.

**Tabel 1: Faktorer, der kan øge risikoen for blødning\***

|  |  |
| --- | --- |
| Farmakodynamiske og farmakokinetiske faktorer | Alder ≥ 75 år |
| Faktorer, der øger plasmaniveauerne af dabigatran | **Væsentlige risikofaktorer:**• Moderat nedsat nyrefunktion (CrCl† 30-50 ml/min)• Stærke P-glycoproteinhæmmere (se afsnittet kontraindikationer)• Samtidig behandling med milde til moderate P-glycoproteinhæmmere (f.eks. amiodaron, verapamil, quinidin og ticagrelor)**Mindre risikofaktorer:**• Lav kropsvægt (< 50 kg) |
| Farmakodynamiske interaktioner | • Acetylsalicylsyre og andre trombocythæmmende lægemidler såsom clopidogrel• NSAID†• SSRI'er eller SNRI'er†• Andre lægemidler, der kan interferere med hæmostase |
| Sygdomme/indgreb med særlig risiko for blødning | • Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser• Trombocytopeni eller funktionelle blodpladedefekter• Nylig biopsi eller nyligt alvorligt traume• Bakteriel endokarditis• Esophagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks |

\* For specifikke patientpopulationer, der kræver en reduceret dosis, se afsnittet Dosering.

† CrCL: kreatininclearance; NSAID'er: ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler; SSRI'er: Selektive serotonin genoptagelseshæmmere; SNRI: Serotonin-noradrenalin reuptake hæmmere.

Perioperativ behandling af antikoagulation**1**

**Kirurgiske og invasive indgreb**

Patienter, der gennemgår operation eller invasive procedurer, har en øget risiko for blødning. Derfor kan midlertidig seponering af dabigatranetexilat være nødvendigt.

Clearance af dabigatran kan tage længere tid hos patienter med nyreinsufficiens. Dette bør altid tages i betragtning, inden eventuelle indgreb.

**Nødoperationer eller hasteprocedurer**

Dabigatranetexilat bør midlertidigt seponeres. Hvis hurtig ophør af den antikoagulerende virkning er påkrævet, er en specifik modgift (idarucizumab) mod dabigatranetexilat tilgængelig.

Ved at afbryde behandlingen med dabigatran udsættes patienterne for den trombotiske risiko for deres underliggende sygdom. Behandling med dabigatranetexilat kan genoptages 24 timer efter brug af idarucizumab, hvis patienten er klinisk stabil, og der er opnået tilstrækkelig hæmostase.

**Subakutte kirurgiske procedurer / operationer**

Dabigatranetexilat bør midlertidigt seponeres. Hvis det er muligt, skal kirurgi udføres tidligst 12 timer efter den sidste dosis. Hvis proceduren ikke kan udskydes, kan der være en øget risiko for blødning. Risikoen for blødning og procedurens hastende karakter bør afvejes mod hinanden.

**Elektive operationer**

Dabigatranetexilat bør seponeres mindst 24 timer før et invasivt eller kirurgisk indgreb, hvis det er muligt. Hos patienter med en højere risiko for blødning eller ved større indgreb, der kræver fuldstændig hæmostase, kan det være nødvendigt at afbryde brugen af dabigatranetexilat 2 til 4 dage før proceduren. Seponeringsreglerne er beskrevet i tabel 2.

**Tabel 2: Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske indgreb**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Nyrefunktion (CrCl i ml/min) | Anslået halveringstid (timer) | Hvornår dabigatran skal seponeres før elektiv kirurgi? |
|  |  | Høj risiko for blødning eller større kirurgi | Normal risiko |
| ≥ 80 | ̴13 | 2 dage før | 24 timer før |
| ≥ 50 til < 80 | ̴15 | 2-3 dage før | 1-2 dage før |
| ≥ 30 til < 50 | ̴18 | 4 dage før | 2-3 dage før(> 48 timer) |

**Spinalanæstesi / epiduralbedøvelse / lumbalpunktur**

Risikoen for spinal eller epidural hæmatomer kan øges ved traumatisk eller gentagen punktering og ved langvarig brug af epidurale katetre. Efter fjernelse af et kateter skal der opretholdes et interval på mindst 2 timer, før den første dosis dabigatranetexilat tages. Hos disse patienter kræves hyppig kontrol af neurologiske tegn og symptomer på spinal eller epidural hæmatomer.

Koagulationsprøver og fortolkningen heraf**1,2**

Rutinemæssig koagulationsmonitorering er ikke nødvendig ved behandling med dabigatranetexilat3,4.

Hvis der er mistanke om en overdosis, eller hvis patienter behandlet med dabigatranetexilat kommer på skadestuen kan en koagulationstest hjælpe med at vurdere blødningsrisikoen.

**Globale (ikke-specifikke) koagulationstest**

• **Protrombintid udtrykt som INR-værdi (International Normalised Ratio)**

Måling af protrombintid, udtrykt som en INR-værdi, er upålidelig og bør ikke udføres for dabigatranetexilat.

• **Aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT)**

APTT-testen giver et omtrentligt estimat af antikoagulant for dabigatran. Dette er imidlertid ikke egnet til en nøjagtig kvantificering af den antikoagulerende virkning.

**Specifikke koagulationstest for dabigatranetexilat**

Til kvantitativ bestemmelse af plasmakoncentrationen af dabigatran er der udviklet flere testprocedurer5-8 baseret på bestemmelse af trombintid (TT). For eksempel:

•  **Trombintid (TT), ecarinkoagulationstid (ECT), trombintid i fortyndede plasmaprøver (dTT)**

Der er en klar sammenhæng mellem koncentrationen af dabigatranplasma og graden af antikoagulantia aktivitet1,2.

En normal dTT-aflæsning indikerer fraværet af en klinisk relevant antikoagulerende virkning af dabigatran. Trombintid (TT) og ecarinkoagulationstid (ECT) kan give nyttige information, men disse tests er ikke standardiserede.

• **Trombintid (TT)**

Den faktiske måling af trombintid (TT) afhænger af koagulometeret og den batch af thrombin, der anvendes til målingen. Det anbefales derfor at anvende den kalibrerede hæmoclotrombinhæmmer test 5 (dTT test) med dabigatranreferenceværdier til bestemmelse af plasmakoncentrationen af dabigatran og ikke til måling af trombintiden (TT).

• **Ecarin koagulationstid (ECT)**

Ecarin koagulationstid (ECT) tillader direkte måling af effekten af direkte trombinhæmmere.

Dette er imidlertid ikke undersøgt hos patientpopulationen ved en standarddosis på 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt til primær VTE-forebyggelse.

• **Trombintid i fortyndede plasmaprøver (dTT)**

Bestemmelse af trombintiden i fortyndede plasmaprøver (dTT) ved anvendelse af den kalibrerede hæmoclotrombinhæmmertest5 (distribueret i Tyskland via CoaChrom Diagnostica GmbH), som resulterer i en plasmakoncentration af dabigatran på > 67 ng/ml (ca. > 40 sekunder) før indtagelse af den næste daglige dosis, indikerer en øget risiko for blødning1.

**Tabel 3:** Koagulationstestgrænser, der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko målt ved dalniveau (f.eks. før du tager den næste dosis).

**Bemærk:** I de første 2-3 dage efter operationen kan der forekomme falsk forlængede værdier af aPTT og ECT.2,3 mm

|  |  |
| --- | --- |
| Test (måling af dalniveau) |  |
| dTT (ng/ml) | > 67 |
| ECT (x-gange øvre grænse for normalværdi) | Ingen data\* |
| aPTT (x-gange øvre grænse for normalværdi) | > 1.3 |
| INR | Bør ikke måles |

**Timing:** Koagulationsparametrene afhænger af tidspunktet for at tage blodprøven og tidspunktet for at tage den sidste dosis. En blodprøve taget 2 timer efter indtagelse af dabigatranetexilat (maksimalt lægemiddelniveau) vil give forskellige (højere) resultater ved alle koagulationsniveauer end en blodprøve taget 20-28 timer efter at have taget den samme dosis (minimum lægemiddelniveau).

\* ikke undersøgt hos patientpopulationen på en standarddosis på 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt til primær VTE-forebyggelse

Overdosis**1.2**

Hvis der er mistanke om en overdosis, kan udførelse af koagulationstest hjælpe med at vurdere risikoen for blødning. Overdreven brug af antikoagulering kan betyde, at behandlingen med dabigatranetexilat skal seponeres. Da dabigatran overvejende udskilles renalt, skal der sikres tilstrækkelig diurese. På grund af den lave plasmabinding er dabigatran dialyseegnet; Der er begrænset klinisk erfaring, der viser fordelene ved denne tilgang i kliniske forsøg. Overdosering af dabigatranetexilat kan forårsage blødning. I tilfælde af hæmoragiske komplikationer bør behandling med dabigatraneksilat seponeres, og blødningskilden bør undersøges (se afsnittet Behandling af blødningskomplikationer). Generelle støtteforanstaltninger såsom anvendelse af oral

Aktivt kul for at reducere absorptionen kan overvejes.

Behandling af blødningskomplikationer**1,2,9**

Hvis hurtig reversering af dabigatran's antikoagulerende virkning er nødvendig i situationer med livstruende eller ukontrolleret blødning, er en specifik modgift (idarucizumab) tilgængelig.

Afhængigt af den kliniske situation bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase eller udskiftning af blodvolumen, initieres. Det bør også overvejes at anvende frisk fuldblod, frisk frosset plasma og/eller trombocytkoncentrater i tilfælde, hvor trombocytopeni er til stede, eller hvor langtidsvirkende trombocythæmmende lægemidler er blevet anvendt. Koagulationsfaktorkoncentrater (aktiverede eller ikke-aktiverede) eller rekombinante faktor VIIa kan overvejes til behandling. Data om kliniske fordele er dog meget begrænsede.

# Patientkort og patientrådgivning

Patienten får udleveret et patientkort til sikker brug sammen med hver pakning med Dabigatranetexilat. Patienterne skal informeres om, at de altid skal have patientkortet på sig og vise det til sundhedspersonalet før hver behandling. Patienterne bør informeres om tegn og symptomer på blødning og om omstændigheder, hvor de skal søge lægehjælp.

Indberetning af bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse er af stor betydning. Det muliggør løbende overvågning af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet. Sundhedspersonale bedes indberette enhver mistanke om en bivirkning på lægemiddelstyrelsens hjemmeside https://blanket.meldenbivirkning.dk/.

# Referencer

1. Dabigatranetexilat produktresumé

2. van Ryn J et al. Tromb 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. Hæmoclottrombinhæmmeranalyse (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Frankrig). www.clottingtesting.com/ www.coachrom.com

6. HemosIL assay (Instumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spanien). www.instrumentationlaboratory.com

7. Technoclot DTI Dabigatran-analyse (Technoclone GmbH, Wien, Østrig). http://www.technoclone.com/products/ koagulation/kontrol-plasma/dabigatran-cont

8. INNOVANCE DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Tyskland). https://www.healthcare.siemens.com/ hæmostase

9. Pollack C et al. NEJM 2015; 373: 511–20

**Noter**

Kontakt lægemiddelvirksomheden for yderligere oplysninger (se produktresuméet og indlægssedlen for kontaktoplysninger).

Senest opdateret: juli 2023