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

Se også produktresuméet/indlægssedlen om dabigatranetexilat

**Dabigatran-etexilat STADA 110 mg**

**Dabigatran-etexilat STADA 150 mg**

**Dabigatran-etexilat STADA Nordic 110 mg**

**Dabigatran-etexilat STADA Nordic 150 mg**

**(dabigatranetexilat)**

**Anbefalingerne vedrører kun indikationerne:**

• Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer (SPAF)

• Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) og forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)

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

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

Indholdsfortegnelse

[Indikationer 3](#_Toc161922284)

[Kontraindikationer 3](#_Toc161922285)

[Anbefalet daglig dosis 4](#_Toc161922286)

[Særlige patientgrupper med potentielt øget risiko for blødning 6](#_Toc161922287)

[Perioperativ behandling af antikoagulation 7](#_Toc161922288)

[Koagulationsprøver og fortolkningen heraf 9](#_Toc161922289)

[Overdosis 10](#_Toc161922290)

[Behandling af blødningskomplikationer 10](#_Toc161922291)

[Patientkort og patientrådgivning 10](#_Toc161922292)

[Indberetning af bivirkninger 11](#_Toc161922293)

[Referencer 12](#_Toc161922294)

**Følg disse sikkerhedsinstruktioner ud over produktresumé 1.**

Indikationer**1**

• Forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer, såsom: tidligere slagtilfælde, forbigående iskæmisk angreb (TIA), alder ≥ 75 år, hjertesvigt (New York Heart Association (NYHA) klasse ≥ 2), diabetes mellitus, arteriel hypertension

• Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) og forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne

Kontraindikationer**1**

• Overfølsomhed over for det aktive stof eller andre indholdsstoffer

• Svært nedsat nyrefunktion (CrCI < 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

− nylig hjerne- eller rygmarvsskade

− 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 ændring af antikoagulationsbehandling, 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 af atrieflimren

• Nedsat leverfunktion eller leversygdom, der sandsynligvis vil påvirke overlevelsen

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

• Patienter med kunstige hjerteklapper, der kræver antikoagulerende behandling

Anbefalet daglig dosis

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Anbefalet dosis** |
| Forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer (SPAF) | 300 mg dabigatranetexilat, taget som 1 kapsel a 150 mg to gange dagligt |
| Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) og forebyggelse af recidiverende venøs trombose og lungeemboli hos voksne (DVT/LE) | 300 mg dabigatranetexilat taget som 1 kapsel a 150 mg to gange dagligt efter mindst 5 dages behandling med parenteral antikoagulantia |

**Dosisreduktion**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Anbefalet dosis** |
| **Anbefalet dosisreduktion** | |
| Patienter ≥ 80 år | Daglig dosis dabigatranetexilat 220 mg, taget som 1 kapsel a 110 mg to gange dagligt |
| Patienter, der samtidig får verapamil |
| **Dosisreduktion bør overvejes** | |
| Patienter mellem 75 og 80 år | En daglig dosis på 300 mg eller 220 mg dabigatranetexilat bør vælges ud fra en individuel vurdering af tromboembolisk risiko og blødningsrisiko |
| Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-50 ml/min) |
| Patienter med gastritis, spiserør eller gastroøsofageal refluks |
| Andre patienter med øget risiko for blødning |

**Varighed af brug**

|  |  |
| --- | --- |
| **Indikation** | **Varighed af brug** |
| SPAF | Behandlingen bør være langsigtet. |
| DVT / PE | Varigheden af behandlingen bør justeres individuelt efter omhyggelig vurdering af den terapeutiske fordel versus risikoen for blødning.  En kort behandlingsvarighed (mindst 3 måneder) bør være baseret på forbigående risikofaktorer (f.eks. tidligere operation, traume, immobilisering), og en længere behandlingsvarighed bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller PE. |

**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).

• Hos ældre patienter (> 75 år) eller hos patienter med nedsat nyrefunktion bør nyrefunktionen kontrolleres mindst en gang om året.

**\*Cockcroft-Gault formel**

Når serumkreatinin gives i mg/dl:

Når serumkreatinin udtrykkes i μmol/l:

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 dabigatranetexilat undersøgelser, refererer de globale anbefalinger til vurdering af nyrefunktionen i dabigatran produktresuméet altid til kreatininclearance estimeret ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen

**Behandlingsskift**

*Fra dabigatran etexilat til et parenteralt antikoagulant*

Det anbefales at vente 12 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).

*Fra dabigatranetexilat til vitamin K antagonister*

Starten af behandlingen med vitamin K-antagonister bestemmes ud fra CrCl:

• CrCl ≥ 50 ml/min: Start af behandling med vitamin K-antagonister 3 dage før endt behandling med dabigatranetexilat

• CrCl ≥ 30 til < 50 ml/min: Start af behandling med vitamin K-antagonister 2 dage før endt behandling med dabigatranetexilat

Da dabigatranetexilat kan føre til forhøjede INR-niveauer, vil effekten af vitamin K-antagonisten i INR-testen kun være tydelig, hvis testen udføres tidligst to dage efter seponering af dabigatranetexilatbehandling. Indtil da skal INR-værdier fortolkes med forsigtighed.

*Fra vitamin K-antagonister til dabigatranetexilat*

Behandling med vitamin K-antagonister bør seponeres. Dabigatranetexilat kan anvendes, så snart INR-værdien er < 2,0.

**Kardioversion (SPAF)**

Dabigatranetexilat kan fortsat anvendes til patienter med atrieflimren uden valvulær atrieflimren til forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli i forbindelse med kardioversion.

**Kateterablation af atrieflimren (SPAF)**

Kateterablation kan udføres hos patienter under behandling med dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt. Det er ikke nødvendigt at afbryde behandlingen med dabigatranetexilat. Der foreligger ingen data for behandling med dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt.

**Perkutan koronar intervention (PCI) med stentindsættelse (SPAF)**

Patienter med ikke-valvulær atrieflimren, der gennemgår PCI med stentindsættelse, kan behandles med dabigatranetexilat i kombination med trombocythæmmende midler, efter at hæmostase er opnået.

**Indgivelsesmåde**

Dabigatranetexilat kapslen er beregnet til oral brug.

• Kapslen kan tages med eller uden måltider. Dabigatranetexilat 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. Hos patienter med øget risiko for blødning er en daglig dosis på 220 mg, administreret som en kapsel på 110 mg 2 x dagligt, indiceret i tilfælde 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/procedurer med særlig risiko for blødning | • Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser  • Trombocytopeni eller funktionelle blodpladedefekter  • Nylig biopsi eller nylige større traumer  • 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.

Hos patienter, der gennemgår kateterablation af atrieflimren, er det ikke nødvendigt at afbryde behandlingen med dabigatranetexilat (150 mg to gange dagligt).

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.

**Subakut kirurgi / interventioner**

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 procedurer, 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, indtil 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 dabigatranetexilat 3,4.

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 testprocedurer 5-8 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 aktivitet 1,2.

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.

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

Bestemmelse af trombintiden i fortyndede plasmaprøver (dTT) med den kalibrerede hæmoclotrombinhæmmertest5 (distribueret i Tyskland af CoaChrom Diagnostica GmbH), hvilket resulterer i en plasmakoncentration af dabigatran på > 200 ng/ml (ca. > 65 sekunder) før indtagelse af den næste daglige dosis, indikerer en øget risiko for blødning 1.

**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 forkert udvidede aflæsninger af aPTT og ECT.2.3

|  |  |
| --- | --- |
| Test (måling af dalniveau) |  |
| dTT (ng/ml) | > 200 |
| ECT (x gange øvre grænse for normalværdi) | > 3 |
| aPTT (x gange øvre grænse for normalværdi) | > 2 |
| 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 dabigatrannetexilat (maksimalt lægemiddelniveau) vil give forskellige (højere) resultater ved alle koagulationsniveauer end en blodprøve taget 10-16 timer efter at have taget den samme dosis (minimum lægemiddelniveau).

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 bestemmes (se afsnittet Behandling af blødningskomplikationer). Generelle støtteforanstaltninger såsom anvendelse af 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 ukontrollabel 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 anmodes om at indberette ethvert formodet tilfælde af 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