

Dabigatran etexilate Teva (dabigatranetexilat)

ORDINATIONSVEJLEDNING

Anbefalingerne vedrører udelukkende indikationerne:

- Forebyggelse af apopleksi ved atrieflimren
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) og forebyggelse af tilbagevendende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)

Denne vejledning indeholder anbefalinger til at minimere risikoen for blødning ved anvendelse af Dabigatran etexilate Teva

- Indikationer
- Kontraindikationer
- Dosering
- Særlige patientgrupper med potentielt større blødningsrisiko
- Perioperativ behandling
- Koagulationstests og deres tolkning
- Overdosering
- Antidot og behandling af blødningskomplikationer
- Dabigatran etexilate Teva Patientkort og rådgivning

Ordinationsvejledningen erstatter ikke produktresuméet for Dabigatran etexilate Teva (opdateret Produktresumé (SPC) er tilgængeligt på [Dabigatran etexilate Teva, INN-dabigatran etexilate](#)

INDIKATIONER^{1,2}

- Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med nonvalvulær atrieflimren* med en eller flere risikofaktorer (SPAF), såsom tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), alder ≥ 75 år, hjertesvigt (NYHA klasse \geq II), diabetes mellitus eller hypertension.
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne.

*Nonvalvulær atrieflimren (NVAf): Atrieflimren uden kunstige/artificielle hjerteklapper eller hæmodynamisk betydende hjerteklapsygdom.

KONTRAINDIKATIONER^{1,2}

Overfølsomhed over for aktivt stof eller et eller flere af hjælpestoffer

- Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCL] <30 ml/min)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Læsion eller tilstand der betragtes som en betydende risikofaktor for en større blødning. Dette kan inkludere:
 - aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration
 - maligne neoplasmer med høj risiko for blødning
 - nylig hjerne- eller rygmarvsskade
 - nylig hjerne-, rygmarvs- eller øjenoperation
 - nylig intrakraniell blødning
 - øsofagusvaricer eller mistanke herom
 - arteriovenøse malformationer
 - vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormiteter
- Samtidig behandling med anden antikoagulant, f.eks.
 - ufraktioneret heparin (UFH)
 - lavmolekylært heparin (enoxaparin, dalteparin osv.)
 - heparinderivater (fondaparinux osv.)
 - oral antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.) undtagen under særlige omstændigheder. Disse er ved skift af antikoagulantbehandling, når UFH gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt venekateter eller arteriekateter, eller når UFH gives under kateterablation for atrieflimren
- Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med følgende potente P-gp-inhibitorer: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron eller fastdosiskombinationen glecaprevir/pibrentasvir
- Kunstige hjerteklapper, der kræver antikoagulerende behandling

DOSERING^{1,2}

ANBEFALET DAGLIG DOSIS

Dabigatran etexilate Teva



2 GANGE DAGLIGT

Indikation	Dosisanbefaling
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF – stroke prevention in atrial fibrillation)	300 mg Dabigatran etexilate Teva som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt
Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne	300 mg Dabigatran etexilate Teva som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt efter forudgående parenteral antikoagulationsbehandling i mindst 5 dage



Parenteral
antikoagulation



Stop efter
≥ 5 dage

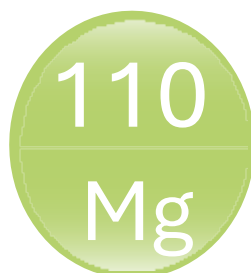


Start Dabigatran etexilate Teva

DOSISREDUKTION

Lavere dosis til særlige populationer*2

Dabigatran etexilate Teva



2 GANGE DAGLIGT

Dosisanbefaling	
Anbefalet dosisreduktion	
Patienter i alderen ≥ 80 år	Daglig dosis på 220 mg Dabigatran etexilate Teva som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt
Patienter som samtidigt får verapamil	
Dosisreduktion til overvejelse	
Patienter mellem 75-80 år	Daglig dosis på 300 mg eller 220 mg Dabigatran etexilate Teva skal vælges baseret på en individuel vurdering af den tromboemboliske risiko og blødningsrisikoen
Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min)	
Patienter med gastritis, øsofagitis eller gastroøsofageal reflux	
Andre patienter med en øget risiko for blødning	

*Forebyggelse af slagtilfælde ved atrieflimren; behandling af DVT og LE og forebyggelse af tilbagevendende DVT og LE.

Behandlingsvarighed

Indikation	Behandlingsvarighed
SPAF	Behandlingen skal fortsættes på lang sigt.
DVT/PE	Behandlingsvarigheden skal individualiseres efter nøje vurdering af behandlingsfordele i forhold til risikoen for blødninger. Ved korte behandlingsforløb (mindst 3 måneder) afvejes mod forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig operation, traume, immobilisering), og ved længerevarende behandlingsforløb mod permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

MÅLING AF NYREFUNKTIONEN - ALLE PATIENTER

- Før opstart af behandling med Dabigatran etexilate Teva bør nyrefunktionen vurderes ved beregning af kreatinin clearance (CrCL) ved hjælp af Cockcroft-Gault*-metoden for at ekskludere patienter med svært nedsat nyrefunktion (dvs. CrCL <30 ml/min).
- Under behandling bør nyrefunktionen vurderes i kliniske situationer, hvor der er mistanke om et fald i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering og ved samtidig behandling med visse andre typer medicin).
- Hos patienter over 75 år eller patienter med nedsat nyrefunktion bør nyrefunktionen vurderes mindst én gang om året

***Cockcroft-Gault formelen for kreatinin
i mg/dL**

$$\frac{(140 - \text{alder [år]}) \times \text{vægt [kg]} (\times 0,85 \text{ hvis kvinde})}{72 \times \text{serumkreatinin [mg/dL]}}$$

For kreatinin i µmol/L

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{alder [år]}) \times \text{vægt [kg]} (\times 0,85 \text{ hvis kvinde})}{\text{serumkreatinin [µmol/L]}}$$

BEHANDLINGSSKIFT

Fra Dabigatran etexilate Teva til parenteral antikoagulans

Det anbefales at man venter 12 timer efter den Dabigatran etexilate Teva-dosis, før man skifter til en parenteralt antikoagulans.



Sidste dosis
dabigatran etexilate Teva



Vent 12 timer



Start parenteral
antikoagulans og stop med
Dabigatran etexilate Teva

Fra parenteral antikoagulans til Dabigatran etexilate Teva

Den parenterale antikoagulans bør seponeres, og Dabigatran etexilate Teva bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste parenterale dosis. Ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) opstartes Dabigatran etexilate Teva samtidig som seponering af den parenterale antikoagulans.



Seponer parenteral antikoagulans



Start med dabigatran etexilate Teva 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste parenterale dosis



Giv ikke yderligere parenteral antikoagulans

Fra Dabigatran etexilate Teva til vitamin K antagonist (VKA)

Starttidspunkt for VKA bør justeres baseret på CrCl:

- CrCl ≥ 50 mL/min, VKA bør startes 3 dage før ophør med Dabigatran etexilate Teva
- CrCl $\geq 30 - < 50$ mL/min, VKA bør startes 2 dage før ophør med Dabigatran etexilate Teva

Dabigatran etexilate Teva



+



Start VKA, fortsæt Dabigatran etexilate Teva

3 dage før ophør
CrCl ≥ 50
mL/min

2 dage før ophør
CrCl $\geq 30 - < 50$
mL/min



Stop dabigatranetexilat

>



Fortsæt VKA

Måling af den internationale normaliserede ratio (INR) som måler VKAs effekt kan først anvendes mindst 2 dage efter, Dabigatran etexilate Teva er blevet seponeret, idet Dabigatran etexilate Teva kan påvirke INR. Indtil da bør INR-værdien tolkes med forsigtighed.

Fra vitamin K (VKA) til Dabigatran etexilate Teva

Behandling med VKA stoppes. Dabigatran etexilate Teva-behandling startes, når INR er <2,0.



Kardiovertering

Patienter med nonvalvulær atrieflimren i forebyggende behandling for apopleksi og systemisk emboli kan forblive på Dabigatran etexilate Teva i forbindelse med kardiovertering.

Kateterablation for atrieflimren

Der kan udføres kateterablation hos patienter der får behandling med Dabigatran etexilate Teva på 150 mg to gange dagligt (SPAF). Det er ikke nødvendigt at pausere behandlingen med Dabigatran etexilate Teva.

Der foreligger ingen data for behandling med Dabigatran etexilate Teva 110 mg to gange dagligt.

Perkutan koronar intervention (PCI) med stenting

SPAF-patienter med nonvalvulær atrieflimren, der gennemgår PCI med stenting, kan behandles med Dabigatran etexilate Teva i kombination med trombocythæmmende midler, efter der er opnået hæmostase.

Administration

Dabigatran etexilate Teva er til oral anvendelse.

- Kapslen kan tages med eller uden mad. Kapslen skal sluges hel og tages med et glas vand for at lette passagen til mavesækken
- Patienterne bør instrueres i ikke at åbne eller tygge kapslen eller tage indholdet ud, da dette kan øge risikoen for blødning
- Dabigatran etexilate Teva skal opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt

SÆRLIGE PATIENTGRUPPER MED POTENTIelt STØRRE BLØDNINGSRISIKO^{1,2}

Patienter med øget blødningsrisiko (se tabel 1) bør nøje overvåges for tegn og symptomer på blødning eller anæmi, især hvis der er flere risikofaktorer. Et uforklarligt fald i hæmoglobin og/eller hæmatokrit eller blodtryk bør føre til udredning for en blødningskilde.

Dosisjustering bør overvejes efter vurdering af potentielle fordele og risici for den enkelte patient (se ovenfor). En koagulationstest (se afsnittet om Koagulationstests og tolkning) kan hjælpe til at identificere patienter med en øget blødningsrisiko som følge af høj Dabigatran etexilate Teva-eksponering. Når for høj Dabigatran etexilate Teva-eksponering er identificeret hos patienter med høj risiko for blødning anbefales en dosis på 220 mg som 1 kapsel á 110 mg kapsel to gange dagligt. Ved klinisk relevant blødning skal behandlingen pauseres.

Ved livstruende eller ukontrolleret blødning, hvor det er nødvendigt med hurtigt at modvirke Dabigatran etexilate Teva's antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab) tilgængelig.

* Tabel 1 : Risikofaktorer der kan øge blødningsrisikoen*	
Farmakodynamiske og -kinetiske faktorer	Alder ≥ 75 år
Faktorer der øger plasmaniveauet	<p>Betydende:</p> <ul style="list-style-type: none"> Moderat nedsat nyrefunktion (30-50 ml/min CrCL)[†] P-gp[†] inhibitorer (se afsnit Kontraindikationer) Samtidig administration af milde til moderate P-gp-inhibitorer (f.eks. amiodaron, verapamil, quinidin og ticagrelor) <p>Mindre betydende:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lav kropsvægt (<50 kg)
Farmakodynamiske interaktioner	<ul style="list-style-type: none"> Acetylsalicylsyre og andre trombocyt-aggregationshæmmere såsom clopidogrel NSAID SSRI eller SNRI[#] Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen

<p>Sygdomme/procedurer med speciel blødningsrisiko</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Medfødte eller erhvervedekoagulationsforstyrrelser • Trombocytopeni eller funktionelle trombocyt-aggregation defekter • Øsofagitis, gastritis, gastroøsofageal refluks • Nylig biopsi eller større traumer • Bakteriel endocarditis
--	---

* For særlige patientgrupper der kræver reduceret dosis, se afsnittet Dosering. † CrCL: Kreatininclearance; P-gp: P-glykoprotein. # SSRIs: selektive serotonin-genoptagshæmmere; SNRIs: serotonin- og noradrenalin-genoptagshæmmere.

PERIOPERATIV BEHANDLING

Kirurgi og indgreb

Patienter i behandling med Dabigatran etexilate Teva, som skal opereres eller have foretaget invasiv procedure, har en øget risiko for blødning. Overvej derfor en eventuel pausering af Dabigatran etexilate Teva.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan udskillelsen af Dabigatran etexilate Teva være forlænget. Dette bør tages i betragtning forud for alle procedurer.

Akutte operationer/akutte procedurer

Dabigatran etexilate Teva bør pauseres. Når det er nødvendigt hurtigt at modvirke den antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab) tilgængelig.

Når Dabigatran etexilate Teva-behandling reverteres, udsættes patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom. Behandling med Dabigatran etexilate Teva kan genoptages 24 timer efter administration af idarucizumab, hvis patienten er klinisk stabil, og der er opnået tilstrækkelig hæmostase.

Subakutte operationer/indgreb

Dabigatran etexilate Teva bør seponeres midlertidigt. Hvis muligt, bør operation/indgreb udsættes i mindst 12 timer efter sidste dosis. Hvis operationen ikke kan udsættes, kan der være øget risiko for blødning, som skal indgå i overvejelserne om nødvendigheden af intervention (se Kardiovertering).

Elektiv kirurgi

Hvis muligt, bør Dabigatran etexilate Teva seponeres mindst 24 timer før invasive/kirurgiske procedurer. Det bør overvejes at seponere Dabigatran etexilate Teva 2-4 dage før operation hos patienter med øget risiko for blødning eller ved større operationer, hvor komplet hæmostase kan være påkrævet. Se seponeringsregler i tabel 2.

Tabel 2: Seponeringsregler før invasive/kirurgiske procedurer			
Nyrefunktion (CrCL ml/min)	Estimeret halveringstid (timer)	Dabigatran etexilate Teva skal seponeres før elektiv kirurgi	
		Høj blødningsrisiko eller større kirurgiske indgreb	Standardrisiko
≥ 80 kg	~13 kg	2 dage før	24 timer før
≥ 50 – <80	~15 kg	2-3 dage før	1-2 dage før
≥ 30 – <50	~18 kg	4 dage før	2-3 dage før (>48 timer)

Spinal anæstesi/epidural anæstesi/lumbalpunktur

Der kan være en øget risiko for spinalt eller epiduralt hæmatom i tilfælde af traumatisk eller gentagen punktur og ved langvarig brug af epiduralkatetre. Efter fjernelse af et kateter skal der gå mindst to timer før administration af den første dosis Dabigatran etexilate Teva. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinalt eller epiduralt hæmatom.

KOAGULATIONSTESTS OG DERES TOLKNING

Det er ikke nødvendigt med rutinemæssig klinisk monitorering ved behandling med Dabigatran etexilate Teva. Ved formodet overdosering eller hos patienter, som indlægges, anbefales det at vurdere antikoagulationsstatus.

- **Den Internationale normaliserede Ratio (INR)**

INR er ikke brugbar for Dabigatran etexilate Teva-patienter, og bør ikke anvendes.

- **Aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT)**

aPTT-testen giver en tilnærmet indikering af den antikoagulerende effekt, men er ikke avendelig til præcis kvantificering af antikoagulerende virkning.

- **Fortyndet trombintid (dTT), trombintid (TT), Ecarin koagulationstid (ECT)**

Der er fundet en klar korrelation mellem Dabigatran etexilate Teva-koncentrationen i plasma og graden af antikoagulerende effekt.¹ Der findes flere kvantitative metoder til måling af Dabigatran etexilate Teva-plasmakoncentrationer baseret på dTT. En fortyndet TT må¹⁻² (dTT) på **>200 ng/ml Dabigatran etexilate Teva-plasmakoncentration før næste lægemiddelindtag** kan indikere en øget blødningsrisiko¹⁻². En normal dTT-måling indikerer ingen klinisk relevant antikoagulerende virkning af Dabigatran etexilate Teva. TT og ECT kan give nyttig information, men testene er ikke standardiseret.

<p>Tabel 3: Koagulationstest-grænseværdier lige inden næste lægemiddeldosis (dvs. trough-værdi = dal-værdi), der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko. Bemærk: Der kan forekomme falske forhøjede værdier i de første 2-3 dage efter operation.</p>	
Test (trough-værdi = dal-værdi)	
dTT [ng/ml]	>200 ng
ECT [x gange øvre normalgrænse]	>3
aPTT [x gange øvre normalgrænse]	>2
INR	Bør ikke udføres

Tidspunkt: Koagulationstestresultater afhænger af tidspunktet for blodprøvetagning i forhold til indtag af seneste dosis. En blodprøve taget 2 timer efter sidste Dabigatran etexilate Teva-dosis (peak-værdi) vil resultere i højere værdier end en blodprøve taget 10-16 timer efter seneste dosis (dal-værdi).

OVERDOSERING¹

I tilfælde af mistanke om overdosering, kan koagulationstest hjælpe til at påvise blødningsrisiko. Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af Dabigatran etexilate Teva-behandling. Da Dabigatran etexilate Teva hovedsagligt udskilles via nyrerne, skal tilstrækkelig diurese opretholdes. Da der er en lav proteinbinding, kan Dabigatran etexilate Teva fjernes ved dialyse, men der foreligger begrænset klinisk erfaring fra de kliniske studier, der kan demonstrere nytten heraf.

Doser af Dabigatran etexilate Teva ud over det anbefalede udsætter patienten for en forøget risiko for blødning. I tilfælde af blødningskomplikationer skal behandlingen seponeres, og årsagen til blødningen skal udredes (se afsnit Behandling af blødningskomplikationer). Generel understøttende behandling, såsom anvendelse af oralt administreret aktivt kul, kan overvejes for at reducere absorptionen af Dabigatran etexilate Teva.

ANTIDOT OG BEHANDLING AF BLØDNINGSKOMPLIKATIONER¹

I tilfælde, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke Dabigatran etexilate Teva's antikoagulerende virkning (ved livstruende eller ukontrolleret blødning eller ved akutte operationer/procedurer), er den specifikke antidot (idarucizumab) tilgængelig.

Afhængigt af den kliniske tilstand bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og erstatning af blodtab, foretages. Anvendelsen af frisk fuldblod, frisk frosset plasma og/eller trombocyt koncentrat kan overvejes i tilfælde, hvor der forefindes trombocytopeni, eller hvor der er anvendt langtidsvirkende trombocyt hæmmere.

Koagulationsfaktor-koncentrater (aktiverede eller ikke-aktiveret) eller rekombinant Faktor VIIa kan overvejes. Dog er de kliniske data meget begrænsede.

DABIGATRAN ETEXILATE TEVA PATIENTKORT OG RÅDGIVNING

Patientkort er indlagt i Dabigatran Etexilate Teva-pakningen. Patienten skal instrueres i altid at bære patientkortet på sig og at fremvise det ved konsultation med lægen. Patienten bør rådgives om vigtigheden af at indtage sin medicin korrekt, tegn på blødning og hvornår der bør søges lægehjælp.

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem i Danmark:

Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S.

Websted: www.meldenbivirkning.dk

Referencer

1. Dabigatran etexilate Teva 150 mg hårde kapsler Produktresumé.
2. Dabigatran etexilate Teva 110 mg hårde kapsler Produktresumé.

PATIENTKORT

Dabigatran etexilate Teva 75 mg kapsler

Dabigatran etexilate Teva 110 mg kapsler

Dabigatran etexilate Teva 150 mg kapsler

- Dette kort skal altid være på dig/på omsorgspersonen.
- Sørg for det er den nyeste version

Kære patient/omsorgsperson til en pædiatrisk patient,

Din/dit barns læge har ordineret behandling med Dabigatran etexilate Teva. For at bruge Dabigatran etexilate Teva på sikker vis, bedes du tage hensyn til de vigtige oplysninger i indlægssedlen.

Da patientkortet indeholder vigtige informationer om din/dit barns behandling, skal du/dit barn altid have kortet på dig/sig for at informere sundhedspersoner om din/dit barns behandling med Dabigatran etexilate Teva.

Information om Dabigatran etexilate Teva til patienter/omsorgspersoner til pædiatriske patienter

Om din/dit barns behandling

- Dabigatran etexilate Teva fortynder blodet. Det anvendes til behandling af eksisterende blodpropper eller for at forhindre dannelsen af farlige blodpropper.
- Følg lægens anvisning, når du/dit barn tager Dabigatran etexilate Teva. Du må aldrig springe en dosis over, eller stoppe med at tage Dabigatran etexilate Teva uden at have talt med din/dit barns læge.
- Informér din/dit barns læge om alle andre lægemidler, du/dit barn aktuelt tager.
- Informér din/dit barns læge om behandlingen med Dabigatran etexilate Teva, hvis du/dit barn skal opereres eller have foretaget andre indgreb.
- Dabigatran etexilate Teva kapsler kan tages med eller uden mad. Kapslen skal sluges hel med et glas vand. Kapslen må ikke knækkes eller tygges, og kapselindholdet må ikke tages ud.

Hvornår skal du søge lægehjælp?

- Det kan øge risikoen for blødninger at tage Dabigatran etexilate Teva. Kontakt straks lægen, hvis du/dit barn oplever tegn og symptomer på blødning, såsom: hævelse, ubehag, usædvanlig smerte eller hovedpine, svimmelhed, bleghed, svaghed, usædvanlige blå mærker, næseblod, blødende gummer, usædvanlig langvarig blødning fra sår, unormal menstruation eller blødning fra skeden, blod i urinen, som kan være lyserød eller brun, rød/sort afføring, ophostning af blod, opkastning af blod eller substans, der ligner kaffegrums.
- Ved fald eller tilskadekomst, især hvis hovedet slås, skal der søges akut lægehjælp.
- Stop ikke med at tage Dabigatran etexilate Teva uden at have talt med din/dit barns læge, hvis du/dit barn oplever halsbrand, kvalme, opkastning, mavebesvær, oppustethed eller smerter i den øvre del af maven.

Information om Dabigatran etexilate Teva til sundhedspersoner

- Dabigatran etexilate Teva er et oralt antikoagulans (direkte trombin-hæmmer).
- Det kan være nødvendigt at stoppe behandling med Dabigatran etexilate Teva før kirurgiske eller andre invasive procedurer.
- Ved alvorlige blødninger skal behandling med Dabigatran etexilate Teva straks stoppes.
- En specifik antidot (idarucizumab) er tilgængelig for voksne patienter. Den specifikke antidots virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. For oplysninger og mere rådgivning om modvirkningen af den antikoagulerende virkning af Dabigatran etexilate Teva, se produktresuméerne for Dabigatran etexilate Teva og idarucizumab.
- Dabigatran etexilate Teva udskilles primært via nyrerne, og en tilstrækkelig diurese skal opretholdes. Dabigatran etexilate Teva er dialyserbart.

Udfyld dette afsnit eller bed din/dit barns læge om at gøre det.

Patientinformation

Patientens navn _____

Fødselsdato _____

Indikation for antikoagulation _____

Dosis af Dabigatran etexilate Teva _____

Dabigatran etexilate Teva (dabigatranetexilat)

ORDINATIONSVEJLEDNING TIL PÆDIATRISK ANVENDELSE

Anbefalingerne vedrører indikationen:

- Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter fra det tidspunkt, hvor barnet er i stand til at synke blød mad, til under 18 år.

Denne vejledning indeholder anbefalinger for anvendelse af af Dabigatran etexilate Teva til pædiatriske patienter for at minimere risikoen for blødning.

INDHOLD

- Indikation
- Kontraindikationer
- Dosering
- Særlige patientgrupper med potentielt større risiko for blødning
- Perioperativ behandling
- Koagulationstest og deres tolkning
- Overdosering
- Behandling af blødningskomplikationer
- Dabigatran etexilate Teva Patientkort og rådgivning
- Referencer

Ordinationsvejledningen erstatter ikke det senest godkendte produktresuméet for Dabigatran etexilate Teva (opdateret Produktresumé (SPC) er tilgængeligt på [Dabigatran etexilate Teva, INN-dabigatran etexilate](#)).

INDIKATION

Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter fra det tidspunkt, hvor barnet er i stand til at synke blød mad, til under 18 år.

KONTRAINDIKATIONER

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne

- eGFR <50 ml/min/1,73 m²
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Læsion eller tilstand, der betragtes som en betydende risikofaktor for en alvorlig blødning. Dette kan inkludere:
 - aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration
 - tilstedeværelse af maligne neoplasmer med høj risiko for blødning
 - nylig hjerne- eller rygmarvsskade
 - nylig hjerne-, rygmarvs- eller øjenoperation
 - nylig intrakraniell blødning
 - øsofagusvaricer eller mistanke herom
 - arteriovenøse malformationer
 - vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter
- Samtidig behandling med andre antikoagulanter, f.eks.
 - ufraktioneret heparin (UFH)
 - lav molekylær heparin (enoxaparin, dalteparin osv.)
 - heparinderivater (fondaparinux osv.)
 - orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.) undtagen under specifikke omstændigheder. Disse er ved skift af antikoagulationsbehandling, eller når UFH gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter.
- Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med de følgende potente P-gp-inhibitorer: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron og fastdosiskombinationen med glecaprevir/pibrentasvir
- Kunstige hjerteklapper, der kræver behandling med antikoagulanter

DOSERING¹

Når der skiftes mellem formuleringerne, er det muligt, at den ordinerede dosis skal ændres. Dosen, der er angivet i den relevante doseringstabel, skal ordineres baseret på barnets vægt og alder.

Dabigatran etexilate Teva skal tages to gange dagligt, én dosis om morgenen og én dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Intervallet mellem doseringer bør være så tæt på 12 timer som muligt.

Dabigatran etexilate Teva 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsler

Dabigatran etexilate Teva kapsler kan anvendes til børn i alderen 8 år eller ældre, som kan sluge kapslerne hele. Den anbefalede dosis er baseret på patientens vægt og alder som vist i tabel 1. Dosen skal justeres i henhold til vægt og alder, efterhånden som behandlingen skrider frem. Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for vægt- og alderskombinationer, der ikke er anført i doseringstabellen.

Tabel 1: Enkeldosis og samlet daglige dosis af Dabigatran etexilate Teva kapsler i milligram (mg) efter patientens vægt i kilo (kg) og alder i år

Vægt/alderskombinationer		Enkeldosis i mg	Samlet daglig dosis i mg
Vægt i kg	Alder i år		
11 til <13	8 til <9	75	150

13 til <16	8 til <11	110	220
16 til <21	8 til <14	110	220
21 til <26	8 til <16	150	300
26 til <31	8 til <18	150	300
31 til <41	8 til <18	185	370
41 til <51	8 til <18	220	440
51 til <61	8 til <18	260	520
61 til <71	8 til <18	300	600
71 til <81	8 til <18	300	600
>81 kg	10 til <18	300	600

Enkeltdoser, der kræver kombinationer af mere end én kapsel:

300 mg: to 150 mg kapsler eller fire 75 mg kapsler

260 mg: en 110 mg plus en 150 mg kapsel eller en 110 mg plus to 75 mg kapsler

220 mg: to 110 mg kapsler

185 mg: en 75 mg plus en 110 mg kapsel

150 mg: en 150 mg kapsel eller to 75 mg kapsler

Behandlingsvarighed

Behandlingens varighed skal individualiseres baseret på benefit/risk-vurderingen.

ANBEFALING FOR MÅLING AF NYREFUNKTION

Før påbegyndelse af behandling med Dabigatran etexilate Teva bør den estimerede glomerulære filtrationshastighed (eGFR) estimeres ved hjælp af Schwartz-formlen (metode anvendt til vurdering af kreatinin, som skal kontrolleres af det lokale laboratorium).

- Behandling med Dabigatran etexilate Teva er kontraindiceret hos pædiatriske patienter med eGFR <50 ml/min/1,73 m² (se afsnit Kontraindikationer).
- Patienter med en eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² bør behandles med dosen i henhold til relevant doseringstabel (se tabel 1).

Behandlingsskift

Fra Dabigatran etexilate Teva til parenteral antikoagulans

Det anbefales, at man venter 12 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra Dabigatran etexilate Teva til et parenteral antikoagulans.

Fra parenteral antikoagulans til Dabigatran etexilate Teva

Den parenterale antikoagulans bør seponeres, og Dabigatran etexilate Teva bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste dosis af den anden behandling, eller samtidig med seponering ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)).

Fra Dabigatran etexilate Teva til af vitamin K antagonist (VKA)

Patienterne skal startes på VKA tre dage før seponering af Dabigatran etexilate Teva.

Da Dabigatran etexilate Teva kan påvirke Internationale normaliserende ratio (INR), vil INR først efter mindst to dage efter seponeringen af Dabigatran etexilate Teva bedre afspejle VKAs effekt. Indtil da bør INR-værdier tolkes med forsigtighed.

Fra vitamin K antagonist (VKA) til Dabigatran etexilate Teva

Behandling med VKA bør stoppes. Dabigatran etexilate Teva kan administreres, når INR er < 2.0.

Administration

Dabigatran etexilate Teva 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsler

Dabigatran etexilate Teva kapsler er til oral anvendelse.

- Kapslerne kan tages med eller uden mad. Dabigatran etexilate Teva skal sluges hele med et glas vand for at lette passagen til mavesækken
- Patienterne bør informeres om ikke at åbne, tygge kapslen eller tage indholdet ud af kapslen, da dette kan øge risikoen for blødning.

SÆRLIGE PATIENTGRUPPER MED POTENTIET STØRRE RISIKO FOR BLØDNING

Patienter med øget risiko for blødning (se tabel 2) bør nøje overvåges for tegn eller symptomer på blødning eller anæmi, især hvis der er flere risikofaktorer. Et uforklarligt fald i hæmoglobin og/eller hæmatokrit eller blodtryk bør føre til udredning for blødningssted. Hvis klinisk relevant blødning opstår, skal behandlingen seponeres. For yderligere information se afsnittet "Koagulationstest og deres tolkning".

Virningen og sikkerheden af den specifikke antidot (idarucizumab) er ikke klarlagt hos pædiatriske patienter. Hæmodialyse kan fjerne Dabigatran etexilate Teva.

Tabel 2: Risikofaktorer, der kan øge blødningsrisikoen

Faktorer, der øger Dabigatran etexilate Teva-plasmaniveauet	<ul style="list-style-type: none"> • Potente P-gp[†]-inhibitorer (se afsnit "Kontraindikationer") • Samtidig administration af svage til moderate P-gp-inhibitorer (f.eks. amiodaron, verapamil, quinidin og ticagrelor) • Brug af P-gp-hæmmere er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter, men kan øge risikoen for blødning
--	--

Farmakodynamiske interaktioner	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsyre og andre trombocyt-aggregationshæmmere såsom clopidogrel • NSAID'er[†] • SSRI'er eller SNRI'er[†] • Andre lægemidler, der kan nedsætte hæmostase
Sygdomme/procedurer med særlig blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser • Trombocytopeni eller funktionelle trombocytdefekter • Øsofagitis, gastritis, gastroøsofageal refluks • Nylig biopsi, større traumer • Bakteriel endocarditis

[†] P-gp: P-glykoprotein; NSAID: non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler; SSRI: selektive serotonin-genoptagshæmmere; SNRI: serotonin- og noradrenalin genoptagshæmmere.

PERIOPERATIV BEHANDLING

Kirurgi og indgreb

Patienter på Dabigatran etexilate Teva, der skal opereres eller undergå invasive procedurer, har øget risiko for blødning. Derfor kan kirurgiske intervention kræve en midlertidig seponering af Dabigatran etexilate Teva.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan udskillelsen af Dabigatran etexilate Teva være forlænget. Dette bør tages i betragtning forud for alle procedurer.

Akutte operationer eller akutte procedurer	Dabigatran etexilate Teva bør seponeres midlertidigt. Hæmodialyse kan fjerne Dabigatran etexilate Teva. Seponering af Dabigatran etexilate Teva-behandling udsætter patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom.
---	--

Subakutte operationer/indgreb	Dabigatran etexilate Teva bør seponeres midlertidigt. Hvis muligt, bør operation/indgreb udsættes i mindst 12 timer efter sidste dosis. Hvis operationen ikke kan udsættes, kan der være en øget risiko for blødning. Blødningsrisikoen skal opvejes mod behovet for akut intervention.								
Elektiv kirurgi	<p>Hvis muligt, bør Dabigatran etexilate Teva seponeres mindst 24 timer før invasive eller kirurgiske procedurer.</p> <p>Det bør overvejes at seponere Dabigatran etexilate Teva 2-4 dage før operation hos patienter med øget risiko for blødning eller ved større operationer, hvor komplet hæmostase kan være påkrævet.</p> <p>Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for pædiatriske patienter</p> <table border="1" data-bbox="587 757 1385 1039"> <thead> <tr> <th data-bbox="587 757 911 846">Nyrefunktion (eGFR i ml/min/1,73 m²)</th> <th data-bbox="911 757 1385 846">Stop Dabigatran etexilate Teva før elektiv kirurgi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="587 846 911 898">>80 kg</td> <td data-bbox="911 846 1385 898">24 timer før</td> </tr> <tr> <td data-bbox="587 898 911 949">50 – 80</td> <td data-bbox="911 898 1385 949">2 dage før</td> </tr> <tr> <td data-bbox="587 949 911 1039"><50</td> <td data-bbox="911 949 1385 1039">Disse patienter er ikke blevet undersøgt (se afsnittet "Kontraindikationer").</td> </tr> </tbody> </table>	Nyrefunktion (eGFR i ml/min/1,73 m ²)	Stop Dabigatran etexilate Teva før elektiv kirurgi	>80 kg	24 timer før	50 – 80	2 dage før	<50	Disse patienter er ikke blevet undersøgt (se afsnittet "Kontraindikationer").
Nyrefunktion (eGFR i ml/min/1,73 m ²)	Stop Dabigatran etexilate Teva før elektiv kirurgi								
>80 kg	24 timer før								
50 – 80	2 dage før								
<50	Disse patienter er ikke blevet undersøgt (se afsnittet "Kontraindikationer").								

Spinal anæstesi / epidural anæstesi / lumbalpunktur

Der kan være øget risiko for spinalt eller epiduralt hæmatom i tilfælde af traumatisk eller gentagen punktur og ved langvarig brug af epidural katetre. Efter fjernelse af et kateter skal der gå mindst to timer, før administration af den første dosis Dabigatran etexilate Teva. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinalt eller epiduralt hæmatom.

KOAGULATIONSTESTS OG DERES TOLKNING

Behandling med Dabigatran etexilate Teva kræver ikke rutinemæssig klinisk monitorering. Målinger af Dabigatran etexilate Teva relateret antikoagulation kan være en hjælp til at detektere for høj eksponering for Dabigatran etexilate Teva ved tilstedeværelse af yderligere risikofaktorer.

- INR-måling er upålidelig hos patienter i behandling med Dabigatran etexilate Teva, og der er rapporteret falsk positive INR-stigninger. Derfor bør der ikke foretages INR-måling.
- Fortyndet trombintid (dTT), ecarin-koagulationstid (ECT) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) kan give nyttig information, men resultaterne skal tolkes med forsigtighed på grund af variabilitet fra test til test.

Tidspunkt for måling: Antikoagulerende parametre afhænger af det tidspunkt, hvor blodprøven blev taget i forhold til det tidspunkt, hvor den seneste dosis blev givet. En blodprøve taget 2 timer efter indtagelse af Dabigatran etexilate

Teva dosis (~peak-værdi) vil resultere i forskellige (højere) værdier i alle koagulationstest sammenlignet med en blodprøve taget 10-16 timer efter indtagelse af samme dosis (dal-værdi).

OVERDOSERING

Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af behandlingen med Dabigatran etexilate Teva. Da Dabigatran etexilate Teva hovedsageligt udskilles via nyrerne, skal tilstrækkelig diurese opretholdes. Da der er en lav proteinbinding, kan Dabigatran etexilate Teva fjernes ved dialyse, men der foreligger begrænset klinisk erfaring fra de kliniske studier. Der kan demonstrere nytten heraf. Overdosering af Dabigatran etexilate Teva kan føre til blødning. I tilfælde af blødningskomplikationer skal behandlingen seponeres, og årsagen til blødningen skal udredes (se afsnit "Behandling af blødningskomplikationer").

BEHANDLING AF BLØDNINGSKOMPLIKATIONER¹

Virningen og sikkerheden af den specifikke antidot (idarucizumab) er ikke klarlagt hos pædiatriske patienter. Hæmodialyse kan fjerne Dabigatran etexilate Teva.

Afhængigt af den kliniske tilstand bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og erstatning af blodtab, foretages.

DABIGATRAN ETEXILATE TEVA PATIENTKORT OG RÅDGIVNING

Patienten får et patientkort i Dabigatran etexilate Teva-pakningen. Patienten eller omsorgspersonen for den pædiatriske patient skal instrueres i altid at bære patientkortet på sig og at fremvise det ved konsultation ved en læge. Patienten eller omsorgspersonen for den pædiatriske patient bør rådgives ved at gennemgå patientkortet.

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem i Danmark:

Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S.
Websted: www.meldenbivirkning.dk

Referencer

1. Dabigatran Teva Produktresumé.

Dabigatran etexilate Teva (dabigatranetexilat)

Ordinationsvejledning til primær forebyggelse af venøse tromboemboli ved elektiv hofte- eller knæalloplastik.

Denne vejledning indeholder anbefalinger til at minimere risikoen for blødning ved anvendelse af Dabigatran etexilate Teva.

INDHOLD

- Indikation
- Kontraindikationer
- Dosering
- Særlige patientgrupper med potentielt større blødningsrisiko
- Perioperativ behandling
- Koagulationstests og deres tolkning
- Overdosering
- Antidot og behandling af blødningskomplikationer
- Dabigatran etexilate Teva Patientkort og rådgivning

Ordinationsvejledningen erstatter ikke det senest godkendte produktresuméet for Dabigatran etexilate Teva (opdateret Produktresumé (SPC) er tilgængeligt på [Dabigatran etexilate Teva, INN-dabigatran etexilate](#))

INDIKATION^{1,2}

Primær forebyggelse af venøse tromboemboli hos voksne patienter efter elektiv total hofte- eller knæalloplastik.

KONTRAIKATIONER^{1,2}

- Overfølsomhed over for aktivt stof eller et eller flere hjælpestoffer
- Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCL] <30 ml/min)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Læsion eller tilstand der betragtes som en betydende risikofaktor for en større blødning. Dette kan inkludere:
 - aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration
 - maligne neoplasmer med høj risiko for blødning

- nylig hjerne- eller rygmærskade
 - nylig hjerne-, rygmærsk- eller øjenoperation
 - nylig intrakraniel blødning
 - øsofagusvaricer eller mistanke herom
 - arteriovenøse malformationer
 - vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter
- Samtidig behandling med anden antikoagulans, f.eks.:
 - ufraktioneret heparin (UFH)
 - lav molekylært heparin (enoxaparin, dalteparin osv.)
 - heparinderivater (fondaparinux osv.)
 - orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.) undtagen under særlige omstændigheder. Disse er ved skift af antikoagulansbehandling, når UFH gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt venekateter eller arteriekateter, eller når UFH gives under kateterablation til atrieflimren
 - Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at påvirke overlevelsen
 - Samtidig behandling med følgende potente P-gp-inhibitorer: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron og fastdosiskombinationen glecaprevir/pibrentasvir
 - Kunstige hjerteklapper, der kræver behandling med antikoagulans

DOSERING^{1,2}

DABIGATRAN ETEXILATE TEVA



ANBEFALET DAGLIG VEDLIGEHOLDESDOSIS TAGET SOM 2 KAPSLER Å 110 MG 1 GANG DAGLIGT^{1,2}

	Påbegyndelse af behandlingen på operationsdagen 1-4 timer efter operationen er udført	Vedligeholdelsesdosis, der starter den første dag efter operationen	Varighed af vedligeholdelsesdosis
Efter elektiv knæalloplastik	Enkelt kapsel med 110 mg dabigatran etexilate Teva	220 mg dabigatran etexilate Teva én gang dagligt i form af 2 kapsler á 110 mg	10 dage
Efter elektiv hoftealloplastik			28-35 dage

Bemærk: Hvis hæmostase i den postoperative fase ikke er sikret, skal første dosis af dabigatran etexilate Teva udskydes. Hvis behandlingen påbegyndes senere end på operationsdagen, skal dosis fra første behandlingsdag være to kapsler én gang dagligt.

DOSISREDUKTION

DABIGATRAN ETEXILATE TEVA



DOSISREDUKTION TIL SÆRLIGE PATIENTGRUPPER TAGET SOM 2 KAPSLER Á 75 MG 1 GANG DAGLIGT^{1,2}

	Påbegyndelse af behandlingen på operationsdagen 1-4 timer efter operationen er udført	Vedligeholdelsesdosis, der starter den første dag efter operationen	Varighed af vedligeholdelsesdosis
Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCL) 30-50 ml/min)	Enkelt kapsel 75 mg Dabigatran etexilate Teva	150 mg Dabigatran etexilate Teva én gang dagligt i form af 2 kapsler á 75 mg	10 dage (knæalloplastik) eller 28-35 dage (hoftealloplastik)
Patienter i samtidig behandling med verapamil*, amiodaron, kinidin			
Patienter på 75 år eller derover			

* Dosisreduktion af Dabigatran etexilate Teva til 75 mg dagligt bør overvejes til patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som samtidig behandles med verapamil.

MÅLING AF NYREFUNKTIONEN - ALLE PATIENTER

- Før opstart af behandling med Dabigatran etexilate Teva bør nyrefunktionen vurderes ved beregning af kreatinin clearance (CrCL) ved hjælp af Cockcroft-Gault*-metoden for at ekskludere patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL <30 ml/min).

- Under behandling bør nyrefunktionen vurderes i kliniske situationer, hvor der er mistanke om et fald i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering og ved samtidig behandling med visse andre typer medicin)

***Cockcroft-Gault formelen for kreatinin i mg/dL**

$$\frac{(140\text{-alder [år]} \times \text{vægt [kg]} (\times 0,85 \text{ hvis kvinde}))}{$$

$$72 \times \text{serumkreatinin [mg/dl]}$$

For kreatinin i µmol/L

$$\frac{1,23 \times (140\text{-alder [år]} \times \text{vægt [kg]} (\times 0,85 \text{ hvis kvinde}))}{$$

$$\text{serumkreatinin [µmol/L]}$$

BEHANDLINGSSKIFT^{1,2}

Fra Dabigatran etexilate Teva til parenteral antikoagulans

Det anbefales, at man venter 24 timer efter den sidste dabigatranetexilat-dosis, før man skifter en parenteral antikoagulans



Sidste Dabigatran etexilate Teva-dosis



Vent 24 timer



Start parenteral antikoagulans og stop med Dabigatran etexilate Teva

Fra parenteral antikoagulans til Dabigatran etexilate Teva

Den parenterale antikoagulans bør seponeres, og Dabigatran etexilate Teva bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste parenterale dosis. Ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) opstartes Dabigatran etexilate Teva samtidig som seponering af den parenterale antikoagulans.



Seponer parenteral antikoagulans



Start med dabigatran etexilate Teva 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste parenterale dosis



Giv ikke yderligere parenteral antikoagulans

Administration

Dabigatran etexilate Teva er til oral anvendelse.

- Kapslen kan tages med eller uden mad. Dabigatran etexilate Teva skal sluges hel med et glas vand for at lette passagen til mavesækken.
- Patienter bør instrueres i ikke at åbne eller tygge kapslen eller tage indholdet ud, da dette kan øge risikoen for blødning.
- Dabigatran etexilate Teva skal opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

SÆRLIGE PATIENTGRUPPER^{1,2} MED POTENTIelt STØRRE BLØDNINGSRISIKO

Patienter med øget blødningsrisiko (se tabel 1) bør nøje overvåges for tegn eller symptomer på blødning eller anæmi, især hvis der er flere risikofaktorer. Et uforklarligt fald i hæmoglobin og/eller hæmatokrit eller blodtryk bør føre til udredning for en blødningskilde.

En koagulationstest (se afsnittet om "Koagulationstest og tolkning") kan hjælpe til at identificere patienter med øget blødningsrisiko som følge af for høj Dabigatran etexilate Teva-eksponering. Ved klinisk relevant blødning, skal behandlingen pauseres.

Ved livstruende eller ukontrolleret blødning, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke Dabigatran etexilate Teva's antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab) tilgængelig.

Tabel 1: Risikofaktorer der kan øge blødningsrisikoen*

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥ 75 år
---	---------------

Faktorer, der øger Dabigatran etexilate Teva-plasmaniveaue	Betydende: <ul style="list-style-type: none"> • Moderat nedsat nyrefunktion (30-50 ml/min CrCL)[†] • Potente P-gp[†] - inhibitorer (se afsnit "Kontraindikationer") • Samtidig administration af milde til moderate P-gp-inhibitorer (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og ticagrelor) Mindre betydende: <ul style="list-style-type: none"> • Lav kropsvægt (<50 kg)
Farmakodynamiske interaktioner	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsyre og andre trombocyt - aggregationshæmmere, såsom clopidogrel • NSAID • SSRI eller SNRI[†] • Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen
Sygdomme/procedurer med speciel blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser • Trombocytopeni eller funktionelle trombocyt-aggregation defekter • Øsofagitis, gastritis, gastroøsofageal reflux • Nylig biopsi eller større traume • Bakteriel Endocarditis

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

† CrCL: kreatininclearance; P-gp: P-glykoprotein. SSRI: selektive serotonin-genoptagshæmmere; SNRI: serotonin- og noradrenalin-genoptagshæmmere.

PERIOPERATIV BEHANDLING

Kirurgi og indgreb

Patienter i behandling med Dabigatran etexilate Teva, som skal opereres eller have foretaget en procedure, har en øget risiko for blødning. Overvej derfor en eventuel pausering af Dabigatran etexilate Teva.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan udskillelsen af Dabigatran etexilate Teva være forlænget. Dette bør tages i betragtning forud for alle procedurer.

Akutte operationer/akutte procedurer

Dabigatran etexilate Teva bør pauseres. Når det er nødvendigt hurtigt at modvirke den antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab) tilgængelig.

Når Dabigatran etexilate Teva-behandlingen reverteres, udsættes patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom. Behandling med Dabigatran etexilate Teva kan genoptages 24 timer efter administration af antidot (idarucizumab), hvis patienten er klinisk stabil, og der er opnået tilstrækkelig hæmostase.

Subakutte operationer/indgreb

Dabigatran etexilate Teva bør seponeres midlertidigt. Hvis muligt, bør operation/indgreb udsættes i mindst 12 timer efter sidste dosis. Hvis operation ikke kan udsættes, kan der være en øget risiko for blødning, som skal indgå i overvejelserne om nødvendigheden af intervention.

Elektiv kirurgi

Hvis det er muligt, bør Dabigatran etexilate Teva seponeres mindst 24 timer før invasive eller kirurgiske procedurer. Det bør overvejes at seponere Dabigatran etexilate Teva 2-4 dage før operation hos patienter med øget risiko for blødning eller ved større operationer, hvor komplet hæmostase kan være påkrævet. Se seponeringsregler i tabel 2.

Tabel 2: Seponeringsregler før invasive/kirurgiske procedurer			
Nyrefunktion (CrCL ml/min)	Estimeret halveringstid (timer)	Dabigatran etexilate Teva skal stoppes før elektiv kirurgi	
		Høj blødningsrisiko eller større kirurgiske indgreb	Standardrisiko
≥ 80 kg	~13 kg	2 dage før	24 timer før
≥ 50 – <80	~15 kg	2-3 dage før	1-2 dage før
≥ 30 – <50	~18 kg	4 dage før	2-3 dage før (>48 timer)

Spinal anæstesi/epidural anæstesi/lumbalpunktur

Der kan være en øget risiko for spinalt eller epiduralt hæmatom i tilfælde af traumatisk eller gentagen punktur og ved langvarig brug af epidural katetre. Efter fjernelse af et kateter skal der gå mindst to timer før administration af den første dosis Dabigatran etexilat Teva. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinal eller epiduralt hæmatom.

Koagulationstests og deres tolkning

Det er ikke nødvendigt med rutinemæssig klinisk monitorering ved behandling med Dabigatran etexilate Teva. Ved formodet overdosering eller hos patienter, som indlægges, anbefales det at vurdere antikoagulationsstatus.

• Den Internationale Normaliserede Ratio (INR)

INR er ikke brugbar for Dabigatran etexilat Teva-patienter og bør ikke anvendes.

• Aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT)

aPTT-testen giver en tilnærmet indikering af den antikoagulerende effekt men er ikke anvendelig til præcis kvantificering af den antikoagulerende virkning.

• Fortyndet trombintid (dTT), trombintid (TT), Ecarin-koagulationstid (ECT)

Der er fundet en klar korrelation mellem Dabigatran etexilate Teva-koncentrationen i plasma og graden af antikoagulerende effekt.¹ Der findes flere kvantitative metoder til måling af Dabigatran etexilate Teva-plasmakoncentrationer baseret på dTT. En fortyndet TT (dTT) på >67 ng/ml Dabigatran etexilate Teva-plasmakoncentration kan indikere en øget blødningsrisiko.¹⁻² En normal dTT-måling indikerer ingen klinisk relevant antikoagulerende effekt af Dabigatran etexilate Teva. TT og ECT kan give nyttig information, men testene er ikke standardiseret.

Tabel 3: Koagulationstest-grænseværdier lige inden næste lægemiddeldosis (dvs. trough-værdi = dal-værdi), der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko. ^{1,2} Bemærk: Der kan komme falske forhøjede værdier i de første 2-3 dage efter operation.	
Test (trough-værdi = dal-værdi)	
dTT [ng/ml]	>67
ECT [x gange øvre normalgrænse]	Ingen data*
aPTT [x gange øvre normalgrænse]	>1.3
INR	Bør ikke udføres

*ECT testen blev ikke anvendt ved doseringen 220 mg Dabigatran etexilate Teva én gang dagligt ved indikationen forebyggelse af VTE efter knæ- eller hofteoperation.

Tidspunkt: Koagulationstestresultater afhænger af tidspunktet for blodprøvetagning i forhold til indtag af seneste dosis. En blodprøve taget to timer efter sidste Dabigatran etexilate Teva-dosis (~peak-værdi) vil resultere i højere værdier end en blodprøve taget 20-28 timer efter seneste dosis (dal-værdi).

OVERDOSERING¹

I tilfælde af mistanke om overdosering kan koagulationstest hjælpe til at påvise en evt. blødningsrisiko. Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af Dabigatran etexilate Teva-behandling. Da Dabigatran etexilate Teva hovedsageligt udskilles via nyrerne, skal tilstrækkelig diurese opretholdes. Da der er en lav proteinbinding, kan Dabigatran etexilate Teva fjernes ved dialyse, men der foreligger begrænset klinisk erfaring de kliniske studier, der kan demonstrere nytten heraf.

Doser af Dabigatran etexilate Teva ud over det anbefalede udsætter patienten for en forøget risiko for blødning. I tilfælde af blødningskomplikationer skal behandlingen seponeres, og blødningen skal udredes (se afsnittet "Behandling af blødningskomplikationer"). Generel understøttende behandling, såsom anvendelse af oralt administreret aktivt kul, kan overvejes for at reducere absorptionen af Dabigatran etexilate Teva.

ANTIDOT OG BEHANDLING AF BLØDNINGSKOMPLIKATIONER¹

I tilfælde, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke Dabigatran etexilate Teva antikoagulerende virkning (ved livstruende eller ukontrolleret blødning eller ved akutte operationer/procedurer), er den specifikke antidot (idarucizumab) tilgængelig.

Afhængigt af den kliniske tilstand bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og erstatning af blodtab, foretages. Anvendelsen af frisk fuldblod, frisk frosset plasma og/eller trombocyt koncentrat kan overvejes i tilfælde, hvor der forefindes trombocytopeni, eller hvor der er anvendt langtidsvirkende trombocyt hæmmere.

Koagulationsfaktor-koncentrat (aktiveret eller ikke-aktiveret) eller rekombinant Faktor VIIa kan overvejes. Dog er de kliniske data meget begrænsede.

DABIGATRAN ETEXILATE TEVA PATIENTKORT OG RÅDGIVNING

Patientkort er indlagt i Dabigatran Etexilate Teva-pakningen. Patienten skal instrueres i altid at bære patientkortet på sig og at fremvise det ved konsultation med lægen. Patienten bør rådgives om vigtigheden af at indtage sin medicin korrekt, tegn på blødning og hvornår der bør søges lægehjælp.

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem i Danmark:

Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S.
Websted: www.meldenbivirkning.dk

Referencer

1. Dabigatran etexilate Teva 110 mg hårde kapsler Produktresumé.
2. Dabigatran etexilate Teva 75 mg hårde kapsler Produktresumé.