

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
Kontraindikationer	3
Dosering ¹	3
Særlige patientgrupper med potentielt øget risiko for blødning	5
Perioperativ behandling af antikoagulation	7
Koagulationsprøver og fortolkningen heraf	8
Overdosis	9
Behandling af blødningskomplikationer	9
Patientkort og patientrådgivning	10
Indberetning af bivirkninger	10
Referencer	11

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

Følg disse sikkerhedsinstruktioner ud over produktresumé ¹

Indikation¹

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

Kontraindikationer¹

- 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 intrakraniell 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 antikoagulantibehandling, 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.

Dosering¹

	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:

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

Når serumkreatinin udtrykkes i µmol/l:

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

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 blødning¹

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 ($\text{CrCl}^{\dagger}$ 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 reflux

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

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

Perioperativ behandling af antikoagulation¹

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 procedures 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 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 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 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 test⁵ (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 standarddosering 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 trombocyt koncentrat 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 (Instrumentation 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).

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
Kontraindikationer	3
Anbefalet daglig dosis	4
Særlige patientgrupper med potentielt øget risiko for blødning	6
Perioperativ behandling af antikoagulation	7
Koagulationsprøver og fortolkningen heraf	9
Overdosis	10
Behandling af blødningskomplikationer	10
Patientkort og patientrådgivning	10
Indberetning af bivirkninger	11
Referencer	12

Følg disse sikkerhedsinstruktioner ud over produktresumé ¹.

Indikationer¹

- 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

Kontraindikationer¹

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller andre indholdsstoffer
- Svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)
- 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 intrakraniell 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 reflux	
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 medicinerings).
- 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:

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

Når serumkreatinin udtrykkes i µmol/l:

$$CrCl (ml/min) = \frac{1,23 \times (140 - \text{age}) \times \text{vægt (kg)}}{\text{Serumkreatinin} (\mu\text{mol/l})} (x 0,85 \text{ hvis kvinde})$$

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 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 antagonist

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 blødning¹

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 $\geq$ 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 reflux

* 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 antikoagulation¹

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 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 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 test⁵ (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 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 forkert udvidede aflæsninger af aPTT og ECT.^{2,3}

Test (måling af dalniveau)	
dT (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 dabigatranetexilat (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 (Instrumentation 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

Guide til reduktion af lægemiddel- og brugsrisici - Sundhedspersonale

Se også produktresuméet/indlægssedlen dabigatranetexilat

Dabigatran-etexilat STADA 75 mg
Dabigatran-etexilat STADA 110 mg
Dabigatran-etexilat STADA 150 mg

Dabigatran-etexilat STADA Nordic 75 mg
Dabigatran-etexilat STADA Nordic 110 mg
Dabigatran-etexilat STADA Nordic 150 mg

Anbefalingerne vedrører kun denne indikation:

- Behandling af venøse tromboemboliske hændelser (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos **BØRN OG UNGE** fra fødsel til under 18 år.

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 hos børn og unge ved anvendelsen af dabigatranetexilat

Indholdsfortegnelse

Indikationer.....	3
Kontraindikationer	3
Dosering.....	4
Særlige patientgrupper med potentielt øget risiko for blødning.....	6
Perioperativ behandling	7
Koagulationstest og deres tolkning	8
Overdosis	8
Håndtering af blødningskomplikationer	8
Patientkort og patientrådgivning	8
Indberetning af bivirkninger	9
Referencer.....	10

Følg venligst disse sikkerhedsinstruktioner ud over godkendt produktresume ¹

Indikationer

Behandling af venøse tromboemboliske hændelser (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos børn og unge fra fødsel til under 18 år.

Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller andre indholdsstoffer
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m²
- 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 intrakraniell blødning
 - kendte eller mistænkte varicer i spiserøret
 - arteriovenøse malformationer
 - vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter
- Samtidig brug af andre antikoagulantia, f.eks.
 - ufraktionerede hepariner (UFH)
 - 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, eller når ufraktioneret heparin gives i doser, der er nødvendige for at opretholde patency af et centralt venøst eller arterielt kateter.
- 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 antikoagulantia behandling

Dosering¹

Til behandling af VTE hos børn og unge bør behandlingen påbegyndes efter mindst 5 dages behandling med et parenteralt antikoagulantia. For at forhindre recidiverende VTE bør behandlingen påbegyndes efter den foregående behandling.

Når der skiftes mellem administrationsmåder, kan det være nødvendigt at ændre den ordinerede dosis, da de forskellige administrationsformer kan have forskellige nominelle doser for samme vægt og alder af barnet. Afhængigt af barnets vægt og alder skal dosis ordineres i henhold til den relevante doseringstabel for den respektive administrationsform.

Dabigatranetexilat bør tages to gange dagligt: en dosis om morgenen og en dosis om aftenen på omtrent samme tidspunkt hver dag. Doseringsintervallet bør være 12 timer, hvis det er muligt.

Dabigatranetexilat 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsler

Dabigatranetexilat kapsler kan anvendes til børn i alderen 8 år og ældre og unge, der er i stand til at sluge kapslerne hele. Den anbefalede dosis afhænger af patientens legemsvægt og alder og er vist i tabel 1.

Efterhånden som behandlingen skrider frem, bør dosis justeres i henhold til legemsvægt og alder. Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for vægt- og alderskombinationer, der ikke er anført i doseringstabellen

Tabel 1: Enkeltdoser og samlede daglige doser i milligram (mg) efter legemsvægt i kg og patientens alder i år

Kombinationer af kropsvægt / alder		Enkeltdosis i mg	Samlet daglig dosis i mg
Kropsvægt 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	10 til < 18	300	600

Enkeltdoser, der kræver en kombination af mere end én kapsel:

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

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

220 mg: to 110 mg kapsler

185 mg: en 75 mg og en 110 mg kapsel

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

For pædiatriske patienter under 8 år eller ældre patienter, som har synkebesvær eller ikke ved, hvordan de skal synke, findes der andre alderssvarende doseringsformer til behandling på markedet.

Varighed af brug

Behandlingens varighed bør justeres individuelt efter estimering af forholdet mellem fordele og risici.

Anbefaling til kontrol af nyrefunktionen

- Før behandling med dabigatranetexilat påbegyndes, skal den estimerede glomerulære filtreringshastighed (eGFR) estimeres ved hjælp af Schwartz-formlen (den metode som anvendes til kreatininbestemmelse skal kontrolleres med lokalt laboratorium).
- Hos børn og unge med en eGFR < 50 ml/min/1,73 m² er behandling med dabigatranetexilat kontraindiceret (se afsnittet Kontraindikationer).
- Patienter med en eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² bør behandles med den passende dosis i henhold til doseringstabellen ovenfor (se tabel 1).

Behandlingsskifte

Fra dabigatranetexilat til parenteral 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, og dabigatranetexilat bør gives 0 til 2 timer før næste planlagte brug af det alternative lægemiddel eller med igangværende behandling (f.eks. intravenøs behandling med ufraktioneret heparin [UFH]) på seponeringstidspunktet.

Fra dabigatranetexilat til vitamin K-antagonister (VKA)

Behandling med VKA bør påbegyndes 3 dage før seponering af dabigatranetexilat.

Da dabigatranetexilat kan påvirke INR-værdierne (International Normalised Ratio), er effekten af vitamin K-antagonisten i INR-testen tidligst tydelig to dage efter seponering af dabigatranetexilatbehandlingen. Indtil da skal INR-værdier fortolkes med forsigtighed.

Fra VKA til Dabigatranetexilat

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

Indgivelsesmåde

Dabigatranetexilat 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsler

Dabigatranetexilat kapsler er beregnet til oral brug.

- Kapsler kan tages med eller uden måltider. Dabigatranetexilat kapslen skal synkes hel med et glas vand for at lette passagen til maven.
- Du må ikke knække eller tygge kapslerne eller tømme kapslens indhold, da dette kan øge risikoen for blødning.

Særlige patientgrupper med potentielt øget risiko for blødning

Hos patienter med øget risiko for blødning (se tabel 2) anbefales tæt monitorering for tegn på blødning eller anæmi, især når der er flere risikofaktorer. Hvis der er et uforklarligt fald i hæmoglobin og/eller hæmatokrit eller blodtryk, skal det føre til udredning af en blødningskilde. Hvis der opstår klinisk relevant blødning, skal behandlingen seponeres. For mere information, se afsnittet "Koagulationstest og deres fortolkning".

Virkningen og sikkerheden af den specifikke modgift (idarucizumab) er ikke klarlagt hos børn og unge. Dabigatran kan elimineres ved hæmodialyse.

Tabel 2: Faktorer, der kan øge risikoen for blødning

Faktorer, der øger plasmaniveauerne af dabigatran	• Stærke P-glycoproteinhæmmere (se afsnittet kontraindikationer) • Samtidig behandling med milde til moderate P-glycoproteinhæmmere (f.eks. amiodaron, verapamil, quinidin og ticagrelor)
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 • Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal reflux • Nylig biopsi eller nyligt alvorligt traume • Bakteriel endokarditis

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

Perioperativ behandling

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. Dabigatran kan elimineres ved hæmodialyse. Ved seponering af behandlingen med dabigatran udsættes patienterne for den trombotiske risiko for deres underliggende sygdom.

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 procedures 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.

Regler for seponering før invasive eller kirurgiske procedurer hos børn og unge:

Nyrefunktion (eGFR i ml/min/1,73 m ²)	Seponering af Dabigatran før elektiv kirurgi
> 80	24 timer før
50–80	2 dage før
< 50	Disse patienter er ikke undersøgt i studier (se afsnittet Kontraindikationer).

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.

Koagulationstest og deres tolkning

Behandling med dabigatranetexilat kræver generelt ikke rutinemæssig overvågning.^{3,4} Bestemmelse af dabigatran-relateret antikoagulant kan være nyttig til påvisning af overdreven eksponering for dabigatran ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer.

- Hos patienter, der får dabigatranetexilat, er målingen af INR upålidelig, og der er rapporter om falsk-positive forhøjede INR-værdier. Derfor bør INR-værdier ikke måles.
- Bestemmelse af trombintid i fortyndede plasmaprøver (dTT), ecarinkoagulationstid (ECT) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) kan være nyttige, men resultaterne skal fortolkes med forsigtighed på grund af variabilitet mellem testene.

Bestemmelsestidspunkt: Koagulationsparametre afhænger af tidspunktet for blodprøvetagning og tidspunktet for den sidste dosis. En blodprøve taget 2 timer efter indtagelse af dabigatranetexilat (~peak) vil give forskellige (højere) resultater i alle koagulationstest end en blodprøve taget 10-16 timer (dalværdi) efter administration af samme dosis.

Overdosis^{2,3}

Hvis der er mistanke om en overdosis, kan udførelse af koagulationstest hjælpe med at vurdere risikoen for blødning. Overdreven forbrug 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 dialyserbar; 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 skal behandlingen afbrydes, og kilden til blødningen bestemmes (se afsnittet Behandling af blødningskomplikationer).

Behandling af blødningskomplikationer^{1,2,5}

Virningen og sikkerheden af den specifikke modgift (idarucizumab) er ikke klarlagt hos børn og unge. Dabigatran kan elimineres ved hæmodialyse.

Afhængigt af den kliniske situation bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase eller udskiftning af blodvolumen, initieres.

Patientkort og patientrådgivning

Patienten får udleveret et patientkort til sikker brug sammen med hver pakning med dabigatranetexilat. En pædiatrisk patient eller patients omsorgsperson skal instrueres i altid at have patientkortet på sig og forevise det for sundhedspersonalet før hver behandling. Patientkortet skal drøftes med en pædiatrisk patient eller patients omsorgsperson. Især skal patienten eller omsorgspersonen instrueres om tegn på blødning og omstændighederne ved at konsultere en læge.

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 mistænkt tilfælde af en bivirkning på lægemiddelstyrelsens hjemmeside <https://blanket.meldenbivirkning.dk/>

Referencer

1. Dabigatranetexilat STADA Nordic 75 mg, 110 mg, 150 mg & Dabigatranetexilat STADA 75 mg, 110 mg, 150 mg 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. Pollack C et al. NEJM 2015; 373: 511–20

Kontakt lægemiddelvirksomheden (se produktresumé og indlægsseddel) for yderligere oplysninger.

Senest opdateret: juli 2023