

# Dabigatran etexilate Leon Farma hörð hylki (dabigatran etexílat)



## LEIÐBEININGAR FYRIR LÆKNA

### vegna blæðingarhættu í fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki eftir valfrjáls mjaðmar- eða hnéliðskipti

Þær leiðbeiningar sem eru gefnar í þessum bæklingi eiga einungis við um notkun á Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg eða 110 mg við framangreindri ábendingu. Sérstakur bæklingur hefur verið gefinn út fyrir aðrar samþykktar ábendingar fyrir notkun Dabigatran etexilate Leon Farma.

Bæklingarnir eru gefnir út að kröfu lyfjafirvalda, í samræmi við skilyrði við markaðsleyfi Dabigatran etexilate Leon Farma.

Mikilvægt er að lesa einnig samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) áður en lyfið er gefið. SmPC fyrir hvern styrkleika lyfsins er að finna á [www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is) (athugið að skjalið inniheldur lyfjatexta fyrir alla styrkleikana, hvern á eftir öðrum og sömu ábendingar gilda ekki fyrir alla styrkleika lyfsins). Leiðbeiningarnar koma ekki í stað SmPC.

# Leiðbeiningar þessar veita ráðleggingar til að lágmarka hættu á blæðingum við

## Notkun dabigatran etexilate Leon Farma og ná yfir eftirfarandi:

ÁBENDINGAR SEM LEIÐBEININGARNAR EIGA VIÐ UM	3
FRÁBENDINGAR	3
SKAMMTAR	4
SÉRSTAKIR SJÚKLINGAHÓPAR MEÐ MÖGULEGA AUKNA BLÆÐINGARHÆTTU	6
UMÖNNUN Í KRINGUM AÐGERÐ	7
STORKUPRÓF OG TÚLKUN ÞEIRRA	8
OFSKÖMMTUN	9
VIÐSNÚNINGSLYF OG VIÐBRÖGÐ VIÐ FYLGIVILLUM BLÆÐINGA	9
DABIGATRAN ETEXILATE LEON FARMA HÖRÐ HYLKI ÖRYGGISKORT FYRIR SJÚKLING OG RÁÐGJÖF	9
Tilvísanir	10

## ÁBENDINGAR SEM LEIÐBEININGARNAR EIGA VIÐ UM

Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti.

## FRÁBENDINGAR

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl) < 30 ml/mín.)
- Virk blæðing af klíniskri þýðingu
- Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiri háttar blæðingu. Þetta getur falið í sér:
  - núverandi eða nýlega sáramyndun í meltingarvegi
  - illkynja æxli með mikla blæðingarhættu,
  - nýlegan áverka á heila eða mænu
  - nýlega skurðaðgerð á heila, mænu eða augum
  - nýlega blæðingu innan höfuðkúpu
  - þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um þá
  - æðamissmið
  - æðagúlpa eða meiriháttar afbrigðileika æða
- Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum t.d.:
  - óþáttuðu heparíni (UFH)
  - heparíni með lágan mólþunga (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.)
  - heparínafleiðum (fondaparinux o.s.frv.)
  - segavarnarlyfjum til inntöku (warfarin, rivaroxaban, apixaban o.s.frv.) nema undir sérstökum kringumstæðum. Þær eru þegar verið er að skipta um meðferð með segavarnarlyfjum, þegar óþáttað heparín er gefið í skömmtum sem eru nauðsynlegir til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar óþáttað heparín er gefið við brennsluáðgerð með hjartaþræðingu (catheter ablation) vegna gáttatífs
- Lifrarskemmdir eða lifrarsjúkdómar sem er líklegt að hafi áhrif á lifun
- Samhliða altæk (systemic) meðferð með eftirfarandi öflugum P-gp hemlum: ketókónazóli, cyklosporíni, itrakónazóli, dronedaroni og föstum samsettum skammti af glecaprevíri/pibrentasvíri
- Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmedferðar.

## SKAMMTAR

### DABIGATRAN ETEXILATE LEON FARMA HÖRÐ HYLKI 220 mg

RÁÐLAGÐUR SÓLARHRINGSSKAMMTUR TEKINN SEM TVÖ 110 MG HYLKI EINU SINNI Á SÓLARHRING

	Meðferð hafin á aðgerðardegi, 1-4 klst. eftir lok aðgerðar	Viðhaldsskammtur, gefinn frá fyrsta degi eftir aðgerð	Lengd gjafar viðhaldsskammts
Sjúklingar eftir valfrjáls hnéliðskipti	Eitt 110 mg hylki af Dabigatran etexilate Leon Farma	220 mg af Dabigatran etexilate Leon Farma, tekin sem tvö 110 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar
Sjúklingar eftir valfrjáls mjaðmarliðskipti			28-35 dagar

**Athugið:** Ef ekki er tryggt að blæðingar hafi verið stöðvaðar eftir aðgerðina skal fresta inntöku fyrsta skammts af Dabigatran etexilate Leon Farma hörð hylki. Ef meðferð er hafin síðar en á aðgerðardegi skal hefja meðferðina með 2 hylkjum einu sinni á dag.

### Minnkun skammta

### DABIGATRAN ETEXILATE LEON FARMA HÖRÐ HYLKI 150 mg

MINNKUN SKAMMTA TEKINN SEM TVÖ 75 mg HYLKI EINU SINNI Á SÓLARHRING

	Meðferð hafin á aðgerðardegi, 1-4 klst. eftir lok aðgerðar	Viðhaldsskammtur, gefinn frá fyrsta degi eftir aðgerð	Lengd gjafar viðhaldsskammts
Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl) 30-50 ml/mín.)	Eitt 75 mg hylki af Dabigatran etexilate Leon Farma	150 mg af Dabigatran etexilate Leon Farma, tekin sem tvö 75 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar (hnéliðskipti) eða 28-35 dagar (mjaðmarliðskipti)
Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl, amíóðarón, kínidín			
Sjúklingar 75 ára og eldri			

Hjá sjúklingum sem eru með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og á samhliða meðferð með verapamíli, skal íhuga minnkun Dabigatran etexilate Leon Farma hörð hylki skammta í 75 mg á sólarhring.

## Ráðleggingar um mælingar á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum

- Meta skal nýrnastarfsemi með því að reikna út CrCl með hjálp Cockcroft-Gault aðferðarinnar,\* áður en meðferð með Dabigatran etexilate Leon Farma hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.).
- Einnig á að meta nýrnastarfsemi þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst meðan á meðferð stendur (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og þegar ákveðin lyf eru gefin samhliða).

### \*Cockcroft-Gault jafnan

#### Fyrir kreatínín í $\mu\text{mol/l}$ :

$$\frac{1,23 \times (140\text{-aldur [ár]} \times \text{þyngd [kg]} \times 0,85 \text{ ef kona})}{\text{kreatínín í sermi } [\mu\text{mol/l}]}$$

#### Fyrir kreatínín í mg/dl:

$$\frac{(140\text{-aldur [ár]} \times \text{þyngd [kg]} \times 0,85 \text{ ef kona})}{72 \times \text{kreatínín í sermi [mg/dl]}}$$

## Skipt um meðferð

### Úr Dabigatran etexilate Leon Farma meðferð í segavarnarlyf til inndælingar

Mælt er með því að bíða 24 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er úr Dabigatran etexilate Leon Farma yfir í segavarnarlyf til inndælingar.

### Úr segavarnarlyfum til inndælingar í Dabigatran etexilate Leon Farma

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á Dabigatran etexilate Leon Farma 0-2 klst. áður en kominn er tími fyrir næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað heparín í bláæð).

## Lyfjagjöf

Dabigatran etexilate Leon Farma, er til inntöku.

Hylkið má taka með eða án matar. Dabigatran etexilate Leon Farma á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni, til að auðvelda flutning lyfsins niður í maga.

Ekki brjóta, tyggja eða opna hylkið og tæma vegna þess að það getur aukið hættuna á blæðingu.

## SÉRSTAKIR SJÚKLINGAHÓPAR MEÐ MÖGULEGA AUKNA BLÆÐINGARHÆTTU

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem eru í aukinni blæðingarhættu (sjá töflu 1) með tilliti til vísbendinga og einkenna blæðinga eða blóðleysis, sérstaklega ef áhættuþættir fylgjast að. Verði óútskýranleg lækkun gildum hemoglóbíns og/eða blóðkornaskilum eða blóðþrýstingi á að leita að blæðingarstað. Storkupróf (sjá kaflann „Storkupróf og túlkun þeirra“) getur hjálpað til við að finna sjúklinga sem eru í aukinni blæðingarhættu vegna of mikillar útsetningar fyrir dabigatran etexílati.

Þegar klínískt mikilvæg blæðing á sér stað skal gera hlé á meðferð.

Við lífshættulega blæðingu eða blæðingu sem ekki næst stjórn á, þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifum dabigatran etexílat er sértækt viðsnúningslyf (idarucizumab) fánlegt.

Tafla 1: Þættir (aðrir en frábendingar) sem geta aukið á blæðingarhættu\* (sjá einnig upplýsingar um skammta fyrir sjúklinga í sérstökum áhættuhópum í kaflanum „Skammtar“ og kaflann „Sérstakir sjúklingahópar með mögulega aukna blæðingarhættu“, hér að framan)

Lyfhrifa- og lyfjahvarfafræðilegir þættir	Aldur ≥ 75 ára
Þættir sem auka þéttni dabigatran etexílat í plasma	<p><b>Meiriháttar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miðlungsskert nýrnastarfsemi (30-50 ml/mín. CrCl)<sup>†</sup></li> <li>• Öflugir P-gp<sup>†</sup> hemlar (sjá kaflann „Frábendingar“)</li> <li>• Samhliða meðferð með vægum til í meðallagi öflugum P-gp hemlum (t.d. amíóðarón, verapamíl, kínídín og ticagrelor)</li> </ul> <p><b>Minniháttar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lág líkamsþyngd (&lt; 50 kg)</li> </ul>
Milliverkanir vegna lyfhrifa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asetýlsalícýlsýra og önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópidógrel</li> <li>• Bólqueyðandi gígtarlyf (NSAID)</li> <li>• SSRI eða SNRI lyf<sup>†</sup></li> <li>• Önnur lyf sem geta truflað blóðstorknun</li> </ul>
Sjúkdómar/aðgerðir sem fylgir sérstaklega mikil blæðingarhætta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meðfæddar eða áunnar truflanir á blóðstorknun</li> <li>• Blóðflagnafæð eða starfrænir gallar á blóðflögum</li> <li>• Nýleg taka vefjasýnis eða meiriháttar áverkar</li> <li>• Vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði</li> <li>• Hjartaþelsbólga af völdum baktería</li> </ul>

\* Fyrir sérstaka sjúklingahópa sem þurfa minni skammt, sjá kaflann „Skammtar“.

<sup>†</sup> CrCl: kreatínínúthreinsun; P-gp: P-glykóprótein; SSRI: sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar; SNRI: sérhæfðir serótónín norepinefrín endurupptöku hemlar.

## UMÖNNUN Í KRINGUM AÐGERÐ

### Skurðaðgerðir og annað inngrip

Sjúklingar á meðferð með Dabigatran etexilate Leon Farma, sem eiga að gangast undir skurðaðgerðir eða aðrar aðgerðir eru í aukinni hættu á blæðingu. Íhuga skal að gera hlé á meðferð með Dabigatran etexilate Leon Farma.

Útskilnaður dabigatran etexiláts hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi getur tekið lengri tíma. Þetta skal íhuga fyrir hvaða inngrip sem er.

Bráðaskurðaðgerð eða brýn aðgerð	Stöðva á tímabundið meðferð með Dabigatran etexilate Leon Farma. Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa Dabigatran etexilate Leon Farma er sértækt viðsnúningslyf (idarucizumab) fáanlegt. Ef Dabigatran etexilate Leon Farma meðferð er snúið við verða sjúklingar berskjaldaðir fyrir hættu á segamyndun af völdum undirliggjandi sjúkdóms. Hefja má meðferð með Dabigatran etexilate Leon Farma á ný þegar 24 klst. eru liðnar frá því að idarucizumab var gefið ef sjúklingurinn er í klínísku jafnvægi og viðunandi blæðingarstöðvun hefur náðst.
Meðalbráðar skurðaðgerðir /inngrip	Stöðva skal tímabundið inntöku Dabigatran etexilate Leon Farma. Skurðaðgerð/inngripi á að fresta ef mögulegt er þar til a.m.k. 12 klst. eru frá síðasta skammti. Ef ekki er hægt að fresta skurðaðgerð getur blæðingarhætta aukist. Blæðingarhættu ætti að vega á móti hversu brátt inngripið þarf að vera.
Valfrjálsar skurðaðgerðir	Ef hægt er á að stöðva meðferð með Dabigatran etexilate Leon Farma a.m.k 24 klst. fyrir inngrip eða skurðaðgerðir. Hjá sjúklingum í meiri hættu á blæðingu eða við meiriháttar skurðaðgerð, þar sem þörf gæti verið á að stöðva blæðingar alveg, skal íhuga að stöðva meðferð með Dabigatran etexilate Leon Farma 2-4 sólarhringum fyrir skurðaðgerð. Í töflu 2 eru reglur varðandi stöðvun meðferðar.

Tafla 2: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir inngrip eða skurðaðgerðir

Nýrnastarfsemi (CrCl í ml/mín.)	Áætlaður helmingunar-tími (klst.)	Stöðva skal meðferð með Dabigatran etexilate Leon Farma, hörð hylki, fyrir valfrjálsar skurðaðgerðir
≥80	~13	Mikil blæðingarhætta eða meiriháttar skurðaðgerð Venjuleg hætta
≥50 – <80	~15	2 sólarhringum áður 24 klst. áður
≥30 – <50	~18	2-3 sólarhringum áður 1-2 sólarhringum áður
		4 sólarhringum áður 2-3 sólarhringum áður (>48 klst.)

## Mænudeyging/utanbastsdeyging/mænustunga

Hættan á myndun margúls í utanbasti eða í mænu getur verið aukin vegna áverka eða endurtekinna ástungna og vegna langvarandi notkunar utanbastsleggjar. Eftir að leggur er fjarlægður skulu líða a.m.k. 2 klst. áður en fyrsti skammturinn af Dabigatran etexilate Leon Farma er gefinn. Hafa þarf eftirlit með stuttu millibili hjá þessum sjúklingum með tilliti til einkenna frá taugakerfi og einkenna um margúl í utanbasti eða í mænu.

## STORKUPRÓF OG TÚLKUN ÞEIRRA

Ekki er þörf á reglulegu eftirliti með segavarnandi áhrifum meðan á meðferð með Dabigatran etexilate Leon Farma stendur. Ef grunur leikur á ofskömmtnun og einnig þegar sjúklingar eru lagðir inn á sjúkrahús er mælt með því að ástand blóðstorku sé metið.

### • INR (International Normalised Ratio)

INR mæling er óreiðanleg hjá sjúklingum á Dabigatran etexilate Leon Farma hörd hylki meðferð og því á ekki að nota þá mælingu.

### • Virkjaður tromboplastíntími (activated partial thromboplastin time (aPTT))

aPTT próf gefur nokkra vísbendingu um segavarnandi áhrif en á ekki við til nákvæmrar mælingar á segavarnandi verkun. Niðurstöður skal túlka með varúð.

### • Þynntur trombíníntími (diluted Thrombin Time (dTT)), trombíníntími (Thrombin Time (TT)), ecarin storkutími (ecarin clotting time (ECT))

Greinileg fylgni er milli þéttni dabigatran etexilats í plasma og segavarnandi áhrifa. Próðar hafa verið nokkrar mæliaðferðir, kvarðaðar fyrir dabigatran etexilat, til mælingar á magni dabigatran etexilats í plasma, sem byggja á mælingum á dTT. Þynntur trombíníntími (dTT) sem sýnir **>67 ng/ml plasmabéttni dabigatran etexilats rétt** áður en komið er að næsta skammti, getur tengst aukinni blæðingarhættu.

Venjuleg mæling á dTT bendir ekki til klínískt mikilvægra segavarnandi áhrifa dabigatran etexilats. TT og ECT geta veitt gagnlegar upplýsingar en þessar mælingar eru ekki staðlaðar.

Tafla 3: Tiltækin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi (þ.e. rétt áður en næsti skammtur er tekinn) sem geta tengst aukinni blæðingarhættu. **Athugið:** á fyrstu 2-3 sólarhringunum eftir skurðaðgerð geta komið falskar niðurstöður um lengingu.

Storkupróf (lággildi)	
dTT [ng/ml]	>67
ECT [x-föld eðlileg efri mörk]	Engar upplýsingar*
aPTT [x-föld eðlileg efri mörk]	>1,3
INR	Á ekki að nota

\*„ECT mörk“ hafa ekki verið ákvörðuð fyrir Dabigatran etexilate Leon Farma hörd hylki sem fyrirbyggjandi meðferð gegn blæðasegareki eftir ísetningu gerviliðar í mjöðm eða hné (gefið einu sinni á sólarhring).

**Tímasetning:** Storkupróf eru háð því hvenær blóðsýnið er tekið með tilliti til þess hvenær síðasti skammtur var gefinn. Blóðsýni sem tekið er 2 klst. eftir inntöku Dabigatran etexilate Leon Farma (hággildi) mun sýna hærra gildi en blóðsýni sem tekið er 20-28 klst. (lággildi) eftir inntöku sama skammts.



## OFSKÖMMTUN

Ef grunur er um ofskömmtun getur storkupróf hjálpað til við að meta blæðingarhættu. Of mikil blóðþyngning getur leitt til þess að gera verður hlé á meðferð með Dabigatran etexilate Leon Farma. Þar sem dabigatran etexilat skilst fyrst og fremst út um nýru verður að viðhalda fullnægjandi þvagmyndun. Próteinbinding er lítil og skilst því dabigatran etexilat út með blóðskilun, en í klínískum rannsóknum er lítil klínísk reynsla fyrir hendi sem sýnir notagildi þeirrar aðgerðar. Ofskömmtun Dabigatran etexilate Leon Farma getur valdið blæðingum. Ef um fylgikvilla blæðingar er að ræða verður að hætta meðferð með Dabigatran etexilate Leon Farma og greina uppruna blæðingarinnar (sjá kaflann hér á eftir: „Viðbrögð við fylgikvillum blæðinga“). Hugleiða á almennar stuðningsaðgerðir t.d. inntöku virkra lyfjakola til þess að draga úr frásogi dabigatran etexílat.

## VIÐSNÚNINGSLYF OG VIÐBRÖGÐ VIÐ FYLGIVILLUM BLÆÐINGA

Pegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa Dabigatran etexilate Leon Farma (lífshættuleg eða blæðing sem ekki næst stjórn á eða fyrir bráðaskurðaðgerð/brýna aðgerð) er sértækt viðsnúningislyf (idarucizumab) fánlegt.

Metið eftir klínísku ástandi skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir því sem læknirinn ákveður, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð eða meðferð til að viðhalda blóðrúmmáli. Íhuga má að nota ferskt heilblóð eða ferskt frosið plasma. Íhuga ætti að gefa blóðflögubýkkni í tilvikum þar sem blóðflagnafæð er til staðar eða notuð hafa verið langvirk blóðflöguhemjandi lyf.

Einnig má hafa í huga storkupáttabykkni (virkuð eða ekki virkuð) eða raðbrigðapátt Vlla. Hins vegar eru klínískar upplýsingar mjög takmarkaðar.

## DABIGATRAN ETEXILATE LEON FARMA HÖRÐ HYLKI ÖRYGGISKORT FYRIR SJÚKLING OG RÁÐGJÖF

Öryggiskort fyrir sjúkling er í Dabigatran etexilate Leon Farma pakkningunni. Leiðbeina skal sjúklingnum um að vera alltaf með öryggiskortið á sér og sýna það heilbrigðisstarfsfólki. Brýnið fyrir sjúklingum að láta lækna/tannlækna vita um meðferðina ef skurðaðgerð eða annað inngrip í líkamann er fyrirhugað. Fræða skal sjúklinginn um mikilvægi meðferðarhaldni, um nauðsyn þess að tilkynna heilbrigðisstarfsfólki um öll þau lyf sem þeir eru að taka, um merki blæðingar og hvenær sjúklingur eigi að hafa samband við lækni.

## Tilvísanir

1. Dabigatran etexilate Leon Farma, Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC).
2. Van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103:1116-1127
3. Liesenfeld K-H et al. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527-537
4. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292-303
5. Hemoclot®-thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France)  
[www.clottingtesting.com](http://www.clottingtesting.com)
6. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain)  
[www.instrumentationlaboratory.com](http://www.instrumentationlaboratory.com)
7. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria)  
<http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany)  
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. NEJM 2015; 373:511-20
10. Praxbind 2,5 g/50 ml stungulyf/innrennsliislyf, lausn, Samantekt á eiginleikum lyfs



