

Dabigatran etexilate Medical Valley 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 Medical Valley 75 mg eða 110 mg við framangreindri ábendingu. Sérstakur bæklingur hefur verið gefinn út fyrir aðrar samþykktar ábendingar fyrir notkun Dabigatran Medical Valley.

Bæklingarnir eru gefnir út að kröfu lyfjafirvalda, í samræmi við skilyrði við markaðsleyfi Dabigatran Medical Valley.

Mikilvægt er að lesa einnig samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC)¹ áður en lyfið er gefið. SmPC fyrir hvern styrkleika lyfsins er að finna á www.serlyfjaskra.is (athugið að skjalið inniheldur lyfjatekta 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 Medical Valley 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 MEDICAL VALLEY 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 efniinu eða einhverju hjálparefnum
- 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:
 - o núverandi eða nýlega sáramyndun í meltingarvegi
 - o illkynja æxli með mikla blæðingarhættu,
 - o nýlegan áverka á heila eða mænu
 - o nýlega skurðaðgerð á heila, mænu eða augum
 - o nýlega blæðingu innan höfuðkúpu
 - o þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um þá
 - o æðamissmið
 - o æðagúlpa eða meiriháttar afbrigðileika æða
- Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum t.d.:
 - o ópáttuðu heparíni (UFH)
 - o heparíni með lágan mólþunga (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.)
 - o heparínafleiðum (fondaparinux o.s.frv.)
 - o 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 ópáttað heparín er gefið í skömmtum sem eru nauðsynlegir til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar ópáttað 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: ketókónazólí, cyklosporíní, itrakónazólí, dronedaroní og föstum samsettum skammti af glecaprevíri/pibrentasvíri
- Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar.

SKAMMTAR¹

DABIGATRAN MEDICAL VALLEY 220 mg

RÁÐLAGÐUR SÓLARHRINGSSKAMMTUR TEKINN SEM TVÖ 110 MG HYLKI EINU SINNI Á SÓLARHRING¹

	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 Medical Valley	220 mg af Dabigatran Medical Valley , 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 Medical Valley. Ef meðferð er hafin síðar en á aðgerðardegi skal hefja meðferðina með 2 hylkjum einu sinni á dag.

Minnkun skammta

DABIGATRAN MEDICAL VALLEY 150 mg

MINNKUN SKAMMTA TEKINN SEM TVÖ 75 mg HYLKI EINU SINNI Á SÓLARHRING¹

	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 Medical Valley	150 mg af Dabigatran Medical Valley, tekin sem tvö 75 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar (hnéliðskipti) eða 28-35 dagar (mjaðmarliðskipti)
Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl, amíóðarón, kínídín			
Sjúklingar 75 ára og eldri			

Hjá sjúklingum sem eru með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og á samhliða meðferð með verapamíli, skal íhuga minnkun Dabigatran Medical Valley 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 Medical Valley 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 Medical Valley meðferð í segavarnarlyf til inndælingar

Mælt er með því að biða 24 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er úr Dabigatran Medical Valley yfir í segavarnarlyf til inndælingar.



Síðasti
Dabigatran Medical Valley



Biða
24 klst.



Hefja meðferð með
segavarnarlyfi til
inndælingar

Úr segavarnarlyfjum til inndælingar í Dabigatran Medical Valley

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á Dabigatran Medical Valley 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).



Stöðva gjöf
segavarnarlyfs
til inndælingar



Hefja gjöf á Dabigatran
Medical Valley 0-2 klst. áður
en kominn er tími fyrir næsta
skammt hinnar meðferðarinnar



Ekki gefa frekari
skammta af
segavarnarlyfi
til inndælingar

Lyfjagjöf

Dabigatran Medical Valley, er til inntöku.

Hylkið má taka með eða án matar. Dabigatran Medical Valley 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 lækun á 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.⁹

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	Meiriháttar: • Miðlungsskert nýrnastarfsemi (30-50 ml/mín. CrCl)[†] • Öflugir P-gp[†] hemlar (sjá kaflann „Frábendingar“) • Samhliða meðferð með vægum til í meðallagi öflugum P-gp hemlum (t.d. amíóðarón, verapamíl, kínídín og ticagrelor) Minniháttar: • Lág líkamsþyngd (< 50 kg)
Milliverkanir vegna lyfhrifa	• Asetýlsalicýlsýra og önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópídógrél • Bólqueyðandi gigtarlyf (NSAID) • SSRI eða SNRI lyf[†] • Önnur lyf sem geta truflað blóðstorknun
Sjúkdómar/aðgerðir sem fylgir sérstaklega mikil blæðingarhætta	• Meðfæddar eða áunnar truflanir á blóðstorknun • Blóðflagnafæð eða starfrænir gallar á blóðflögum • Nýleg taka vefjasýnis eða meiriháttar áverkar • Vélinðabólga, magabólga eða vélinðabakflæði • Hjartaþelsbólga af völdum baktería

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

[†] 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 Medical Valley, sem eiga að gangast undir skurðaðgerðir eða aðrar aðgerðir eru í aukinni hættu á blæðingu. Íhuga skal að gera hlé á meðferð með Dabigatran Medical Valley.

Útskilnaður dabigatran etexílat's 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 Medical Valley. Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa Dabigatran Medical Valley er sértækt viðsnúningslyf (idarucizumab) fáanlegt ⁹ . Ef Dabigatran Medical Valley meðferð er snúið við verða sjúklingar berskjaldaðir fyrir hættu á segamyndun af völdum undirliggjandi sjúkdóms. Hefja má meðferð með Dabigatran Medical Valley 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 Medical Valley. Skurðaðgerð/inngrip 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.
Valfrjálssar skurðaðgerðir	Ef hægt er á að stöðva meðferð með Dabigatran Medical Valley 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 Medical Valley 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 helmingunartími (klst.)	Stöðva skal meðferð með Dabigatran Medical Valley, fyrir valfrjálssar skurðaðgerðir	
		Mikil blæðingarhætta eða meiriháttar skurðaðgerð	Venjuleg hætta
≥80	~13	2 sólarhringum áður	24 klst. áður
≥50 – <80	~15	2-3 sólarhringum áður	1-2 sólarhringum áður
≥30 – <50	~18	4 sólarhringum áður	2-3 sólarhringum áður (>48 klst.)

Mænudeyfing/utanbastsdeyfing/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 Medical Valley 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 Medical Valley stendur^{3,4}. 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 óáreiðanleg hjá sjúklingum á Dabigatran Medical Valley 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 trombíntími (diluted Thrombin Time (dTT)), trombíntími (Thrombin Time (TT)), ecarin storkutími (ecarin clotting time (ECT))

Greinileg fylgni er milli þéttni dabigatran etexílat í plasma og segavarnandi áhrifa^{1,2}. Þróaðar hafa verið nokkrar mæliaðferðir, kvarðaðar fyrir dabigatran etexílat, til mælingar á magni dabigatran etexílat í plasma, sem byggja á mælingum á dTT⁵⁻⁸. Þynntur trombíntími (dTT) sem sýnir **>67 ng/ml plasmabéttni dabigatran etexílat rétt** áður en komið er að næsta skammti, getur tengst aukinni blæðingarhættu¹.

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

Tafla 3: Tiltekin 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^{2,3}.

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 Medical Valley sem fyrirbyggjandi meðferð gegn bláðasegareki 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 Medical Valley (hággildi) mun sýna hærra gildi en blóðsýni sem tekið er 20-28 klst. (lággildi) eftir inntöku sama skammts.

OFSKÖMMTUN

Ef grunur er um ofskömmtn getur storkupróf hjálpað til við að meta blæðingarhættu^{1,2}. Of mikil blóðþyngning getur leitt til þess að gera verður hlé á meðferð með Dabigatran Medical Valley^{1,2}. Þar sem dabigatran etexilat skilst fyrst og fremst út um nýru verður að viðhalda fullnægjandi þvagmyndun^{1,2}. 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^{1,2}. Ofskömmtn Dabigatran Medical Valley getur valdið blæðingum. Ef um fylgikvilla blæðingar er að ræða verður að hætta meðferð með Dabigatran Medical Valley og greina uppruna blæðingarinnar^{1,2} (sjá kaflann hér á eftir: „Viðbrögð við fylgikvillum blæðinga“). Hugleiða á almennar stuðningsaðgerðir t.d.¹ inntöku virkra lyfjakola til þess að draga úr frásogi dabigatran etexíls².

VIÐSNÚNINGSLYF OG VIÐBRÖGÐ VIÐ FYLGIVILLUM BLÆÐINGA

Pegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa Dabigatran Medical Valley (lífshættuleg eða blæðing sem ekki næst stjórn á eða fyrir bráðaskurðaðgerð/ brýna aðgerð) er sértækt viðsnúningsslyf (idarucizumab) fánlegt³.

Metið eftir klínísku ástandi skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir því sem lækknirinn 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 (virkjuð eða ekki virkjuð) eða raðbrigðapátt Vlla. Hins vegar eru klínískar upplýsingar mjög takmarkaðar.

DABIGATRAN MEDICAL VALLEY ÖRYGGISKORT FYRIR SJÚKLING OG RÁÐGJÖF

Öryggiskort fyrir sjúkling er í Dabigatran Medical Valley pakkningunni. Leiðbeina skal sjúklingnum um að vera alltaf með öryggiskortið á sér og sýna það heilbrigðisstarfsfólki. Brýnið fyrir sjúklingnum 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 Medical Valley, 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
6. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain)
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

