



## Dabigatran etexilate Accord (dabigatran etexílat)

### LEIÐBEININGAR FYRIR LÆKNA

Fræðsluefnið er útbúið og því miðlað/dreift til að uppfylla kröfur lyfjafirvalda, en markmiðið er að auka öryggi og tryggja rétta notkun lyfsins.

Þessar leiðbeiningar koma ekki í staðinn fyrir samantekt á eiginleikum lyfs sem hægt er að nálgast á <http://www.serlyfjaskra.is>

## Efnisyfirlit

1. Öryggiskort fyrir sjúkling og ráðgjöf .....	3
2. Ábendingar.....	3
3. Frábendingar .....	3
4. Skammtar.....	5
5. Sérstakir sjúklingahópar sem eru í aukinni blæðingarhættu .....	13
6. Umönnun í kringum aðgerð .....	14
7. Storkupróf og túlkun þeirra .....	16
8. Ofskömmtun .....	18
9. Viðbrögð við fylgikvillum blæðinga .....	18

## 1. ÖRYGGISKORT FYRIR SJÚKLING OG RÁÐGJÖF

Öryggiskort fyrir sjúkling fylgir með í pakkningum lyfsins. Leiðbeina skal sjúklingum eða umönnunaraðila barns að hafa öryggiskortið ávallt meðferðis og sýna það í hvert sinn sem þeir hitta heilbrigðisstarfsmann. Fræða skal sjúklinginn eða umönnunaraðila barns með því að fara vel yfir öryggiskort sjúklings.

Allir sjúklingar/umönnunaraðilar skulu fá ráðgjöf varðandi:

- Vísbendingar eða einkenni blæðingar og hvenær skal leita læknaaðstoðar
- Mikilvægi meðferðarheldni
- Nauðsyn þess að hafa öryggiskortið alltaf meðferðis
- Nauðsyn þess að tilkynna heilbrigðisstarfsfólki um öll þau lyf sem sjúklingurinn er að taka
- Nauðsyn þess að tilkynna heilbrigðisstarfsfólki að þeir séu að taka dabigatran etexílat ef þeir þurfa að gangast undir skurðaðgerð eða ífarandi aðgerð

## 2. ÁBENDINGAR<sup>1,2</sup>

- Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum (non-valvular atrial fibrillation, NVAF), ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum (SPAF), til að mynda að hafa áður fengið heilaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA); aldur  $\geq 75$  ára; hjartabilun (NYHA (New York Heart Association) flokkur  $\geq II$ ); sykursýki; háþrýstingur.
- Meðferð hjá fullorðnum við segamyndun í djúplægum bláæðum (deep vein thrombosis (DVT)) og lungnasegareki (pulmonary embolism (PE)) og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki.
- Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti.
- Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum frá fæðingu fram að 18 ára aldri.

## 3. FRÁBENDINGAR<sup>1-3</sup>

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum
- eGFR  $< 50$  ml/mín./ $1,73$  m<sup>2</sup> hjá börnum
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun [CrCL]  $< 30$  ml/mín.) hjá fullorðnum sjúklingum
- Virk blæðing af klínískri þýðingu
- Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiriháttar 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
  - þekkt æðahnúta í vélinda eða grun um þá
  - æðamissmíð
  - æðagúlpa eða meiri háttar afbrigðileika æða í mænu eða heila
- 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 (warfarín, rivaroxaban, apixaban o.s.frv.) nema undir sérstökum kringumstæðum. Þær eru þegar verið er að skipta um segavarnarlyfjameðferð, 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 brennsluaðgerð með hjartaþræðingu (catheter ablation) vegna gáttatífs
- Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómur sem er líklegt að hafi áhrif á lifun
- Samhliða altæk (systemic) meðferð með eftirfarandi öflugum P-gp hemlum: ketókónazóli, cyklosporini, itrakónazóli, dronedaróni og föstum samsettum skammti af glecaprevíri/pibrentasvíri
- Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar

## 4. SKAMMTAR

### Ráðlagður sólarhringsskammtur - Fullorðnir

#### Dabigatran etexílat

# 150 mg

Tvisvar á sólarhring

	Ráðlagður skammtur
Fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti (SPAF)	300 mg af dabigatran etexílati, tekinn sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring
Meðferð hjá fullorðnum við DVT og PE og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurteknu DVT og PE (DVT/PE)	300 mg af dabigatran etexílati, tekinn sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring eftir meðferð með stungulyfi til segavarnar í að minnsta kosti 5 daga

Meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar

→

Meðferð stöðvuð eftir ≥5 daga

→

Hefja meðferð með dabigatran etexílati

#### Dabigatran etexílat

# 220 mg

Einu sinni á sólarhring

	Meðferð hafin á aðgerðardegi, 1-4 klst. eftir lok aðgerðar	Viðhaldsskammtur gefinn frá fyrsta degi eftir aðgerð	Lengd gjafar viðhaldsskammts
Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls hnéliðskipti.	Eitt 110 mg hylki af dabigatran etexílati	220 mg af dabigatran etexílati, tekin sem tvö 110 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar
Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti.			28-35 dagar

**Athugið:** ef ekki er tryggt að blæðingar hafi verið stöðvaðar eftir aðgerðirnar skal fresta því að hefja meðferðina. Ef meðferð er ekki hafin á aðgerðardegi skal hefja meðferðina með 2 hylkjum einu sinni á sólarhring.

## Minnkun skammta

Minni skammtar fyrir sérstaka sjúklingahópa<sup>1-3,\*</sup> - Fullorðnir

### Minnkun skammta fyrir ábendingarnar:

- Fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum ásamt einum eða fleiri áhættupáttum (SPAF)
- Meðferð hjá fullorðnum við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE) og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki

### Dabigatran etexílat

**110 mg**

Tvisvar á sólarhring

Ráðlagður skammtur	
Ráðlögð skammtaminnkun	
Sjúklingar sem eru 80 ára	220 mg sólarhringskammtur tekinn sem eitt
Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl	110 mg hylki tvisvar á sólarhring
Skammtaminnkun til íhugunar	
Sjúklingar á aldrinum 75-80 ára	Velja skal sólarhringskammt af dabigatran etexílati 300 mg eða 220 mg á grundvelli einstaklingsbundins mats á segareks- og blæðingarhættu
Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL 30-50 ml/mín.)	
Sjúklingar með magabólgu, vélindabólgu eða vélindabakflæði	
Aðrir sjúklingar sem eru í aukinni blæðingarhættu	

\*Fyrirbygging á heillaslagi hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif; meðferð hjá fullorðnum við DVT og PE og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni DVT og PE hjá fullorðnum.

### Minnkun skammta fyrir ábendinguna:

- Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti.

### Dabigatran etexílat

**150 mg**

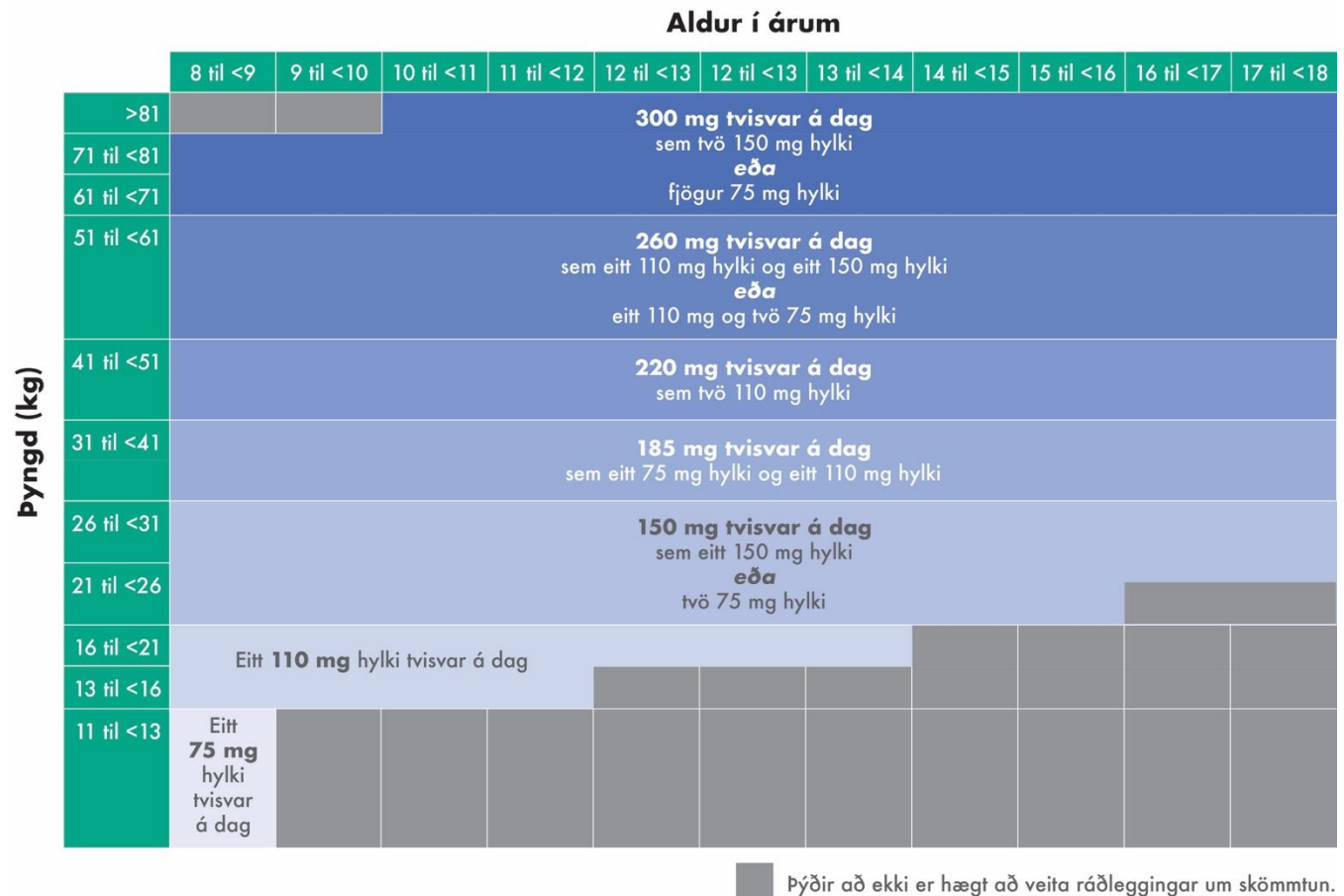
Einu sinni á sólarhring

	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 etexílati	150 mg af dabigatran etexílati, tekin sem tvö 75 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar (hnéliðskipti) eða 28-35 dagar (mjaðmarliðskipti)
Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl*, amíódarón, kínidín			
Sjúklingar 75 ára og eldri			

\*Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi, sem eru á samhliða meðferð með verapamíli, skal íhuga minnkun dabigatran etexílati skammta í 75 mg á sólarhring.

### Ráðlagður sólarhringskammtur - Börn

Dabigatran etexilate Accord hörð hylki má nota handa börnum 8 ára og eldri sem geta gleypt hylkin í heilu lagi samkvæmt meðfylgjandi reikniriti fyrir skömmtun, byggt á aldri og þyngd sjúklingsins. Reikniritið fyrir skömmtun hér á eftir sýnir **staka skammta sem gefnir eru tvisvar á sólarhring**.



## Notkunartími

Ábending	Notkunartími
SPAF	Meðferð skal haldið áfram til lengri tíma.
DVT/PE	Meðferðartíma á að ákveða einstaklingsbundið að undangengnu vandlegu mati á ávinningi af meðferð gegn blæðingarhættu. Stuttur meðferðartími (að minnsta kosti 3 mánuðir) á að grundvallast af tímabundnum áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, áverka eða rúmlegu/skertri hreyfigetu) og lengri meðferðartími á að grundvallast af viðvarandi áhættuþáttum eða segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) eða lungnasegareki (PE) af óþekktum orsökum.
VTE (hjá börnum)	Meðferðartíma á að ákveða einstaklingsbundið byggt á mati á ávinningi og áhættu.

## Ráðleggingar varðandi mælingu á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum

- Meta skal nýrnastarfsemi með því að reikna út kreatínínúthreinsun (CrCL) með Cockcroft-Gault\* aðferðinni **áður en meðferð með dabigatran etexílati hefst** til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL <30 ml/mín.)
- Einnig skal meta nýrnastarfsemi þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst **meðan á meðferð stendur** (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja)
- Hjá öldruðum sjúklingum (>75 ára) og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á að meta nýrnastarfsemi að minnsta kosti einu sinni á ári
- Áður en meðferð með dabigatran etexílati er hafin hjá börnum skal reikna út áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) með Schwartz-jöfnunni (aðferð sem notuð er skal staðfest af rannsóknarstofu á hverjum stað).
- Meðferð með dabigatran etexílati hjá börnum með eGFR <50 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> er frábending (sjá kaflann Frábendingar).
- Börn með eGFR ≥50 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> skulu fá meðferð með skammti samkvæmt viðeigandi reikniriti (sjá reiknirit fyrir skammta að framan).



**\* Cockcroft-Gault formúla**

**Fyrir kreatínín í mg/dl**

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

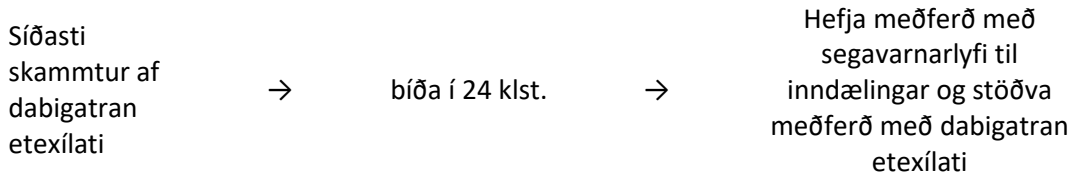
**Fyrir kreatínín í μmól/l**

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

## SKIPT UM MEÐFERÐ

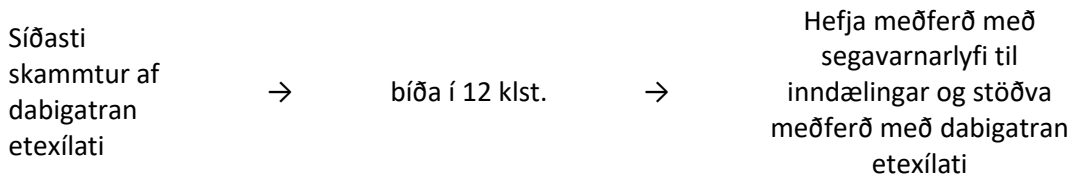
**Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar (fyrir ábendinguna fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti)**

Mælt er með því að bíða í 24 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er úr dabigatran etexílati yfir í segavarnarlyf til inndælingar.



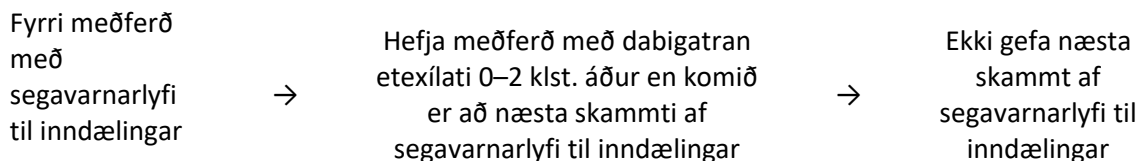
**Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar (allar aðrar ábendingar)**

Mælt er með því að bíða í 12 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er úr dabigatran etexílati yfir í segavarnarlyf til inndælingar.



**Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð**

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á dabigatran etexílati 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).

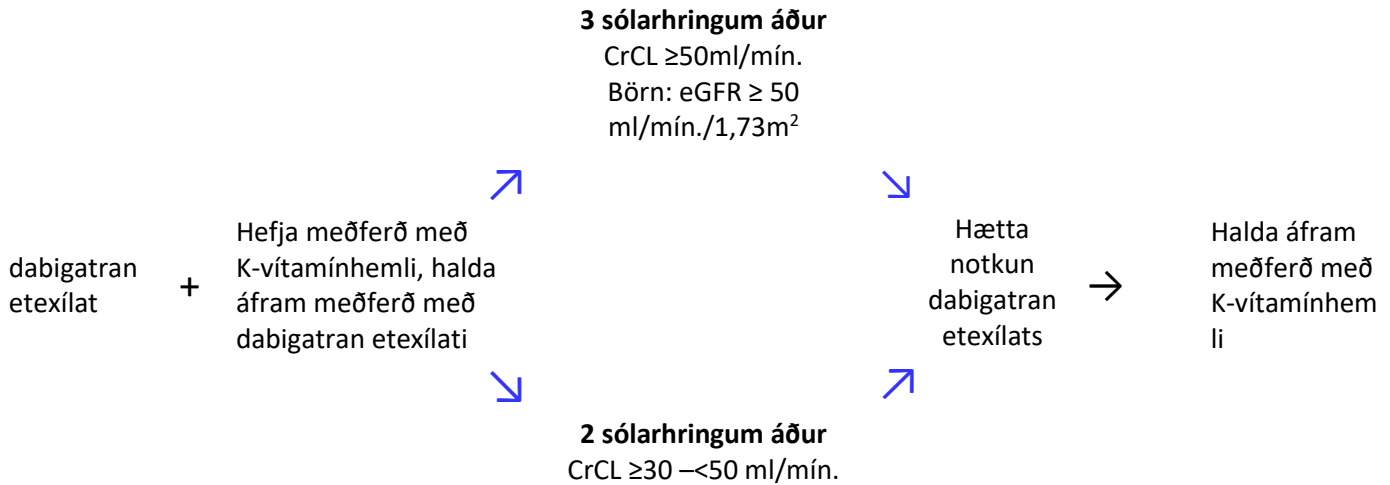


**Úr dabigatran etexílat meðferð í K-vítamínhemla**

Upphafstími K-vítamínhemils skal aðlagður miðað við CrCL á eftirfarandi hátt:

- CrCL ≥50 ml/mín., byrja skal notkun K-vítamínhemils 3 sólarhringum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat
- CrCL ≥30-< 50 ml/mín., byrja skal notkun K-vítamínhemils 2 sólarhringum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat

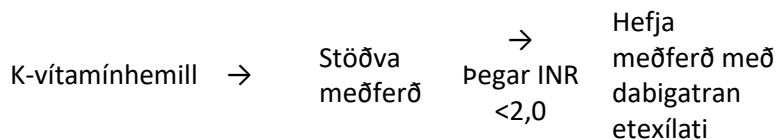
- Börn: eGFR  $\geq 50$  ml/mín./1,73m<sup>2</sup>, byrja skal notkun K-vítamínhemils 3 sólarhringum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat



Vegna þess að dabigatran etexílat getur haft áhrif á INR (international normalised ratio) mun INR endurspeglar betur verkun K-vítamínhemils eftir að meðferð með dabigatran etexílati hefur verið hætt í að minnsta kosti tvo daga. Þangað til skal túlka INR gildi með varúð.

#### Úr K-vítamínhemlum í dabigatran etexílat meðferð

Hætta skal meðferð með K-vítamínhemlinum. Gefa má dabigatran etexílat um leið og INR er  $< 2,0$



#### Rafvending

Sjúklingar með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum sem fá fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum mega nota dabigatran etexílat meðan á rafvendingu stendur.

#### Brennsluaðgerð með hjartapræðingu vegna gáttatífs

Framkvæma má brennsluaðgerð með hjartapræðingu hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti (SPAF) sem fá meðferð með dabigatran etexílati 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Ekki þarf að gera hlé á meðferð með dabigatran etexílati.

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með dabigatran etexílati 110 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

### **Kransæðavíkkun með stoðneti**

Meðhöndla má SPAF sjúklinga með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum, sem gangast undir kransæðavíkkun með stoðneti, með dabigatran etexílati samhliða blóðflöguhemjandi lyfjum eftir að blæðing hefur verið stöðvuð.

### **Lyfjagjöf**

Dabigatran etexilate Accord er til inntöku.

- Hylkin má taka með eða án matar. Dabigatran etexílat á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni, til að auðvelda flutning lyfsins niður í maga.
- Ekki má brjóta, tyggja eða opna hylkið til að taka kornin úr því, þar sem það getur aukið blæðingarhættu

## 5. SÉRSTAKIR SJÚKLINGAHÓPAR SEM ERU Í AUKINNI BLÆÐINGARHÆTTU<sup>1-3</sup>

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem eru í aukinni blæðingarhættu (sjá töflu 1) með tilliti til einkenna um blæðingu eða blóðleysi, sérstaklega ef áhættuþættir fylgjast að. Verði óútskýranleg lækkun á gildum blóðrauða og/eða blóðkornaskilum eða blóðþrýstingi á að leita að blæðingarstað. Læknirinn getur ákveðið skammtaaðlögun einstaklingsbundið eftir mat á hugsanlegum ávinningi og áhættu (sjá hér á undan). Storkupróf (sjá kaflann Storkupróf og túlkun þeirra) getur hjálpað til við að finna sjúklinga í aukinni blæðingarhættu vegna of mikillar útsetningar fyrir dabigatran etexílati. Þegar of mikil útsetning fyrir dabigatran etexílati kemur í ljós hjá fullorðnum sjúklingum í aukinni blæðingarhættu er mælt með því að nota 220 mg skammt sem er tekinn sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring. 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 á segavarnandi áhrifum dabigatran etexílat, er sértæka viðsnúningslyfið idarucizumab fáanlegt. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi sértæka viðsnúningslyfsins (idarucizumab) hjá börnum. Blóðskilun getur fjarlægt dabigatran etexílat. Ferskt heilblóð eða ferskt frosið plasma, storkupáttapykkni (virkjuð eða ekki virkjuð), raðbrigða storkupáttur VIIa eða blóðflögupykkni eru aðrir mögulegir valkostir hjá fullorðnum sjúklingum.

**Tafla 1\* Áhættuþættir sem geta aukið blæðingarhættu hjá sjúklingum**

Lyfhrifa- og lyfjahvarfafræðilegir þættir	Aldur ≥75 ára
Þættir sem auka þéttni dabigatran etexílat í plasma	<p>Meiriháttar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Miðlungsskert nýrnastarfsemi (30–50 ml/mín. CrCL)<sup>†</sup> hjá fullorðnum</li> <li>Öflugir P-gp<sup>†</sup> hemlar (sjá kaflann Frábendingar)</li> <li>Samhliða notkun með vægum til í meðallagi öflugum P-gp hemlum (t.d. amíódaróni, verapamíli, kínidíni og ticagrelori)</li> <li>Samtímis notkun með P-gp hemlum hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum en getur aukið hættuna á blæðingu</li> </ul> <p>Minniháttar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lág líkamsþyngd hjá fullorðnum (&lt;50 kg)</li> </ul>
Milliverkanir vegna lyfhrifa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asetýlsalicýlsýra og önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópídógrei</li> <li>Bólgueyðandi gigtarlyf NSAID</li> <li>SSRIs 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 storknun</li> <li>Blóðflagnafæð eða starfrænir gallar á blóðflögum</li> <li>Vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði</li> <li>Nýleg taka vefjasýnis, meiriháttar áverki</li> <li>Hjartapelsbólga af völdum baktería</li> </ul>

\* Fyrir sérstaka sjúklingahópa sem þurfa minni skammta, sjá kaflann Skammtar.

† CrCL: Kreatínínúthreinsun; P-gp: P-glýkóprótein.

# SSRIs: sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar; SNRIs: serótónín norepinefrín endurupptöku hemlar.

## 6. UMÖNNUN Í KRINGUM AÐGERÐ

### Skurðaðgerðir og inngrip

Sjúklingar á meðferð með dabigatran etexílati sem gangast undir skurðaðgerðir eða ífarandi aðgerðir eru í aukinni hættu á blæðingu. Því geta inngrip með skurðaðgerðum kallað á að notkun dabigatran etexílat sé stöðvuð tímabundið.

Útskilnaður dabigatran etexílat hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi getur tekið lengri tíma. Þetta skal hafa í huga fyrir hvaða inngrip sem er. Sjá einnig kaflann SÉRSTAKIR SJÚKLINGAHÓPAR SEM ERU Í AUKINNI BLÆÐINGARHÆTTU á bls. 13.

### Bráðaskurðaðgerð eða brýn aðgerð

Stöðva skal tímabundið inntöku dabigatran etexílat. Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnaráhrifa er sértækt viðsnúningslyf fyrir dabigatran etexílat fáanlegt fyrir fullorðna, idarucizumab. Blóðskilun getur einnig fjarlægt dabigatran etexílat.

Ef dabigatran etexílat meðferð er snúið við verða sjúklingar berskjaldaðir fyrir hættu á segamyndun af völdum undirliggjandi sjúkdóms. Hefja má meðferð með dabigatran etexílati á ný þegar 24 klst. eru liðnar frá því að idarucizumab var gefið ef sjúklingurinn er í klínisku jafnvægi og viðunandi blæðingarstöðvun hefur náðst.

### Meðalbráðar skurðaðgerðir/inngrip

Stöðva skal tímabundið inntöku dabigatran etexílat. 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 (sjá Rafvendingu hér á undan).

### Valfrjálsar skurðaðgerðir

Ef hægt er á að stöðva meðferð með dabigatran etexílati a.m.k. 24 klst. fyrir ífarandi aðgerðir 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 etexílati 2-4 sólarhringum fyrir skurðaðgerð. Sjá töflur 2 og 3 fyrir reglur varðandi stöðvun meðferðar.

Tafla 2: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá fullorðnum sjúklingum

Nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín.	Áætlaður helmingunartími (klst.)	Stöðva skal meðferð með dabigatran etexílati fyrir valfrjálsar 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.)

Tafla 3: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá börnum

Nýrnastarfsemi (eGFR í ml/mín./1,73m <sup>2</sup> )	Stöðva skal meðferð með dabigatran etexílati fyrir valfrjálsar skurðaðgerðir
>80	24 klst. áður
50 – 80	2 sólarhringum áður
<50	Þessir sjúklingar hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kaflann Frábendingar).

### Mænudeyfing / utanbastsdeyfing / mænustunga

Aðgerðir eins og mænudeyfing geta krafist þess að blóðstorkuferlið virki fullkomlega. 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 etexílati 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.

## 7. STORKUPRÓF OG TÚLKUN ÞEIRRA<sup>4</sup>

Ekki er þörf á reglulegu eftirliti með segavarnandi áhrifum í meðferð með dabigatran etexílati<sup>5,6</sup>. Ráðlagt er að meta ástand blóðþynningar ef grunur er um ofskömmtun eða hjá sjúklingum sem fá meðferð með dabigatrin etexílati og leita á bráðamóttöku eða fyrir skurðaðgerð. Eftirfarandi prófaðferðir eru fánlegar. Sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs.

- **INR mæling (International Normalised Ratio (INR))**

INR mæling er óáreiðanleg hjá sjúklingum á dabigatran etexílat meðferð og ætti ekki að nota þá mælingu.

- **Virkjaður tromboplastíntími (Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT))**

aPTT próf gefur nokkra vísbendingu um ástand blóðþynningar en er ekki hentugt fyrir nákvæmar magnmælingar á segavarnandi áhrifum. Niðurstöður skal túlka með varúð.

- **Þynntur trombíntími (Dilute Thrombin Time (dTT)), trombíntími (Thrombin Time (TT)), ecarin storkutími (Ecarin Clotting Time (ECT))**

Skýr fylgni er milli plasmabéttni dabigatran etexílati og umfangi segavarnandi verkunar. Þróuð hafa verið nokkur kvörðuð próf fyrir magnbundnar mælingar á plasmabéttni dabigatran etexílati sem byggja á dTT<sup>7-10</sup>. Þynntur trombíntími (dTT)<sup>1-3</sup> sem sýnir **plasmabéttni dabigatran etexílati >67 ng/ml (fyrir VTE ábendingar hjá fullorðnum) og plasmabéttni dabigatran etexílati >200 ng/ml (fyrir ábendingarnar SPAF eða DVT/PE hjá fullorðnum) rétt áður en áætlað er að taka næsta skammt** getur tengst aukinni blæðingarhættu. Eðlileg dTT mæling bendir ekki til klínískt mikilvægra segavarnandi verkunar dabigatran etexílati. TT og ECT geta veitt gagnlegar upplýsingar en niðurstöður þeirra skal túlka með varúð vegna breytileika milli prófana.

*Tölur 4 og 5 Tiltekin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi (þ.e. áður en áætlað er að taka næsta skammt) sem geta tengst aukinni blæðingarhættu hjá fullorðnum. Athugið: Á fyrstu 2–3 sólarhringunum eftir skurðaðgerð getur verið meiri breytileiki í prófunum og því þarf að túlka niðurstöðurnar með varúð<sup>4,5</sup>*

<b>Storkupróf (lággildi) (fyrir VTE ábendingarnar hjá fullorðnum)</b>	
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 var ekki mælt hjá sjúklingum sem voru á fyrirbyggjandi meðferð gegn segum og segareki í bláæðum eftir ísetningu gerviliðar í mjöðm eða hné með 220 mg af dabigatran etexílati einu sinni á sólarhring.



<b>Storkupróf (lágildi) (fyrir ábendingarnar SPAF eða DVT/PE hjá fullorðnum)</b>	
dTT [ng/mL]	>200
ECT [x-föld eðlileg efri mörk]	>3
aPTT [x-föld eðlileg efri mörk]	>2
INR	Á ekki að nota

**Tímasetning:** Segavarnarmælingar eru háðar tímasetningu á blóðsýni og hvenær síðasti skammtur var gefinn. Blóðsýni sem er tekið 2 klst. eftir inntöku dabigatran etexíls (hágildi) mun sýna aðrar (hærri) niðurstöður allra storkuprófa samanborið við blóðsýni sem er tekið 10-16 klst. (lágildi) eftir inntöku sama skammts.

## 8. OFSKÖMMTUN<sup>1-4</sup>

Of mikil blóðþyning getur leitt til þess að gera verður hlé á meðferð með dabigatran etexílati. Ef grunur er um ofskömmun, getur storkupróf hjálpað til við að meta blæðingarhættu. Þar sem dabigatran etexílat skilst fyrst og fremst út um nýru verður að viðhalda fullnægjandi þvagmyndun. Próteinbinding er lítil og skilst því dabigatran etexílat út með blóðskilun, en í klínískum rannsóknum er of lítil klínísk reynsla fyrir hendi svo hægt sé að sýna fram á notagildi þeirrar aðgerðar. Ofskömmun dabigatran etexílat getur leitt til blæðingar. Ef um fylgikvilla blæðingar er að ræða verður að hætta meðferð og greina uppruna blæðingarinnar (sjá kaflann Viðbrögð við fylgikvillum blæðinga). Íhuga skal almennar stuðningsmeðferðir eins og inntöku virkra lyfjakola til að draga úr frásogi dabigatran etexílat.

## 9. VIÐBRÖGÐ VIÐ FYLGIVILLUM BLÆÐINGA<sup>1-4,11</sup>

Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa dabigatran etexílat (lífshættuleg blæðing eða blæðing sem ekki næst stjórn á eða fyrir bráðaskurðaðgerð/brýna aðgerð) hjá fullorðnum sjúklingum er sértækt viðsnúningslyf, idarucizumab, fánlegt. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun sértæka viðsnúningslyfsins (idarucizumab) hjá börnum. Blóðskilun getur einnig fjarlægt dabigatran etexílat.

Metið eftir klínísku ástandi skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir því sem lækurinn ákveður, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð eða meðferð til að viðhalda blóðrúmmáli. Hjá fullorðnum má íhuga gjöf á fersku heilblóði, ferskum frosnum plasma. Hjá fullorðnum má íhuga gjöf blóðflöguþykkni þegar blóðflagnafæð er til staðar eða notuð hafa verið langvirk blóðflöguhemjandi lyf. Hafa má í huga storkuþáttþykkni (virkjuð eða ekki virkjuð) eða raðbrigðapátt VIIa. Hins vegar eru klínískar upplýsingar mjög takmarkaðar.

## 10. HEIMILDIR

1. Dabigatran etexilate Accord 75mg hörð hylki, samantekt á eiginleikum lyfs.
2. Dabigatran etexilate Accord 110mg hörð hylki, samantekt á eiginleikum lyfs.
3. Dabigatran etexilate Accord 150mg hörð hylki, samantekt á eiginleikum lyfs.
4. van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103:1116–1127.
5. Liesenfeld K-H et al. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527–537.
6. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292–303.
7. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France). [www.clottingtesting.com](http://www.clottingtesting.com)
8. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). [www.instrumentationlaboratory.com](http://www.instrumentationlaboratory.com)
9. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). [www.technoclone.com](http://www.technoclone.com)

10. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany).  
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>

11. Pollack C et al. NEJM 2015; 373:511–20.