

Mikilvægar
öryggisupplýsingar



Í samræmi við
lyfisstærni



Dabigatran etexilate Krka (dabigatran etexílat)

LEIÐBEININGAR FYRIR LÆKNA

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

Þær leiðbeiningar sem eru gefnar í þessum bæklingi eiga einungis við um notkun á Dabigatran etexilate Krka 75 mg eða 110 mg hörðum hylkjum við framangreindri ábendingu. Sérstakur bæklingur hefur verið gefinn út fyrir aðrar samþykktar ábendingar fyrir notkun dabigatran etexílat. Bæklingarnir eru gefnir út að kröfu lyfjafirvalda, í samræmi við skilyrði við markaðsleyfi lyfsins.

Leiðbeiningarnar veita ráðleggingar um notkun dabigatran etexílat til að lágmarka hættu á blæðingu og ná yfir eftirfarandi:

- Ábendinguna sem leiðbeiningarnar eiga við um
- Frábendingar
- Skammtar
- Sérstakir sjúklingahópar með mögulega aukna blæðingarhættu
- Umönnun í kringum aðgerð
- Storkupróf og túlkun þeirra
- Ofskömmtun
- Viðsnúningslyf og viðbrögð við fylgikvillum blæðinga
- Dabigatran etexilate Krka öryggiskort fyrir sjúkling og ráðgjöf
- Heimildir

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. Leiðbeiningarnar koma ekki í stað SmPC.

ÁBENDING

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

FRÁBENDINGAR

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna
- Alvarleg skert nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns (CrCL) <30 ml/mín)
- 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
 - þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um þá
 - æðamissmið
 - 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 (warfarin, 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, dronedaroni og föstum samsettum skammti af glecaprevíri/pibrentasvíri
- Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar

SKAMMTAR¹

RÁÐLAGÐUR SÓLARHRINGSSKAMMTUR

220 mg dabigatran etexílat tekinn sem tvö 110 mg hylki einu sinni á sólarhring

Tafli 1	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	220 mg, 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 etexílat. Ef meðferð er hafin síðar en á aðgerðardegi skal hefja meðferðina með 2 hylkjum einu sinni á dag.

MINNKUN SKAMMTA

MINNI SKAMMTAR FYRIR SÉRSTAKA SJÚKLINGAHÓPA

150 mg tekinn sem tvö 75 mg hylki, einu sinni á sólarhring

Tafla 2	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	150 mg tekinn sem tvö 75 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar (hnéliðskipti)
Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl, amíóðarón, kínídín			eða
Sjúklingar 75 ára og eldri			28-35 dagar (mjaðmarliðskipti)

Hjá sjúklingum sem eru með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og á samhliða meðferð með verapamíli, skal íhuga minnkun skammta af dabigatran etexílati í 75 mg einu sinni 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 etexílati 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 mg/dl

$$(140 - \text{aldur [ár]}) \times \text{þyngd [kg]} \times (x 0,85 \text{ ef kona})$$

$$72 \times \text{kreatínín í sermi [mg/dl]}$$

Fyrir kreatínín í $\mu\text{mól/l}$

$$1.23 \times (140 - \text{aldur [ár]}) \times \text{þyngd [kg]} \times (x 0,85 \text{ ef kona})$$

$$\text{kreatínín í sermi } [\mu\text{mól/l}]$$

SKIPT UM MEÐFERÐ

Úr meðferð með dabigatran etexílati í meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar

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 meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í meðferð með dabigatran etexílati

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).

Lyfjagjöf

Dabigatran etexilate Krka er til inntöku.

- Hylkin má taka með eða án matar. Gleypa á hylkin í heilu lagi með glasi af vatni, til að auðvelda flutning lyfsins niður í maga.
- Ekki má 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 sjúklungum sem eru í aukinni blæðingarhættu (sjá töflu 3) með tilliti til vísbendinga og einkenna blæðinga eða blóðleysis, sérstaklega ef áhættuþættir fylgjast að. Verði óútskýranleg lækkun á gildum blóðrauða 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 dabigatrani.

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 dabigatrans er sértækt viðsnúningslyf (idarucizumab) fáanlegt.⁹

Tafla 3: 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 lyfjahvarfafraeðilegir þættir	Aldur ≥ 75 ára
Þættir sem auka þéttni dabigatrans í plasma	<p><u>Meiriháttar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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, kínidín og ticagrelor) <p><u>Minniháttar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Lág líkamsþyngd (<50 kg)
Milliverkanir vegna lyfhrifa	<ul style="list-style-type: none"> Asetýlsalicýlsýra og önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópidógreil Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) SSRI eða SNRI lyf[†] Önnur lyf sem geta truflað blóðstorknun
Sjúkdómar / aðgerðir sem fylgir sérstaklega mikil blæðingarhætta	<ul style="list-style-type: none"> Meðfæddar eða áunnar truflanir á blóðstorknun Blóðflagnafæð eða starfrænir gallar á blóðflögum Nýleg taka vefjasýnis eða meiriháttar áverkar Vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði Hjartabolsbólga 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 etexílati sem eiga að gangast undir skurðagerðir eða aðrar aðgerðir eru í aukinni hættu á blæðingu. Íhuga skal að gera hlé á meðferð með dabigatran etexílati.

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

Bráðaskurðagerð eða brýn aðgerð

Stöðva á tímabundið meðferð með dabigatran etexílati. Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa dabigatran etexílati er sértækt viðsnúningslyf (idarucizumab) fánlegt.⁹

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 klínísku jafnvægi og viðunandi blæðingarstöðvun hefur náðst.

Meðalbráðar skurðagerðir/inngrip

Stöðva skal tímabundið inntöku dabigatran etexílati. Skurðagerð/inngripi á að fresta ef mögulegt er þar til a.m.k. 12 klst. eru frá síðasta skammti. Ef ekki er hægt að fresta skurðagerð getur blæðingarhætta aukist. Blæðingarhættu ætti að vega á móti hversu brátt inngripið þarf að vera.

Valfrjálssar skurðagerðir

Ef hægt er á að stöðva meðferð með dabigatran etexílati a.m.k. 24 klst. fyrir inngrip eða skurðagerðir. Hjá sjúklingum í meiri hættu á blæðingu eða við meiriháttar skurðagerð, þar sem þörf gæti verið á að stöðva blæðingar alveg, skal íhuga að stöðva meðferð með dabigatran etexílati 2-4 sólarhringum fyrir skurðagerð. Í töflu 4 eru reglur varðandi stöðvun meðferðar.

Tafla 4: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir inngrip eða skurðaðgerðir			
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.)

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 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.

STORKUPRÓF OG TÚLKUN ÞEIRRA

Ekki er þörf á reglulegu eftirliti með segavarnandi áhrifum meðan á meðferð með dabigatran etexílati 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. Tiltækum mæliaðferðum er lýst hér fyrir neðan. Frekari upplýsingar eru í Samantekt á eiginleikum lyfs.

● INR (International Normalised Ratio)

INR mæling er óáreiðanleg hjá sjúklingum á dabigatran etexílat 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 dabigatrans í plasma og segavarnandi áhrifa.^{1,2} Þróaðar hafa verið nokkrar mæliaðferðir, kvarðaðar fyrir dabigatran, til mælingar á magni dabigatrans í plasma, sem byggja á mælingum á dTT.⁵⁻⁸ Þynntur trombíníntími (dTT) sem sýnir **>67 ng/ml plasmabéttni dabigatrans rétt áður en komið er að næsta skammti**, getur tengst aukinni blæðingarhættu.¹

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

Tafla 5: 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 sólarhringum 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 etexílat sem fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki eftir ísetningu gerviliðar í mjöðm eða hné (gefið einu sinni á sólarhring).

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

OFSKÖMMTUN^{1,2}

Ef grunur er um ofskömmun getur storkupróf hjálpað til við að meta blæðingarhættu. Of mikil blóðþynning getur leitt til þess að gera verður hlé á meðferð með dabigatran etexílati. Þar sem dabigatran skilst fyrst og fremst út um nýru verður að viðhalda fullnægjandi þvagmyndun. Próteinbinding er lítil og skilst því dabigatran út með blóðskilun, en í klínískum rannsóknum er lítil klínísk reynsla fyrir hendi sem sýnir notagildi þeirrar aðgerðar. Ofskömmun dabigatran etexílat getur valdið blæðingum. Ef um fylgikvilla blæðingar er að ræða verður að hætta meðferð með dabigatran etexílati 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^{1,2,9}

Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa dabigatran etexílat (lífshættuleg blæðing eða blæðing sem ekki næst stjórn á eða við bráðaskurðaðgerð/brýna aðgerð) er sértækt viðsnúningslyf (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 storkupáttabýkkni (virkjuð eða ekki virkjuð) eða storkupátt Vlla framleiddan með erfðatækni. Hins vegar eru klínískar upplýsingar mjög takmarkaðar.

DABIGATRAN ETEXILATE KRKA ÖRYGGISKORT FYRIR SJÚKLING OG RÁÐGJÖF

Öryggiskort fyrir sjúkling er í Dabigatran etexilate Krka 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 meðferðarheldni, nauðsyn þess að tilkynna heilbrigðisstarfsfólki um öll lyf sem þeir eru að taka, um merki blæðingar og hvenær sjúklingur eigi að hafa samband við lækni.

HEIMILDIR

1. Dabigatran etexilate Krka, Samantekt á eiginleikum lyfs. Krka, d.d. Novo mesto.
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®-trombin 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

LYFIS ehf. / Icepharma hf.

Lynghálsi 13
110 Reykavík
Sími: 540 8000
Netfang: lyfis@lyfis.is



KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia