

Vigtige oplysninger om risikominimering til sundhedspersoner

ORDINATIONSVEJLEDNING

Dabigatran etexilate Orion 110mg, 150mg (dabigatranetexilat)

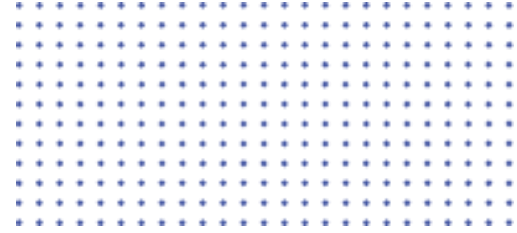
Anbefalingerne vedrører kun indikationerne:

- Forebyggelse af apopleksi ved atrieflimren
- Behandling af dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)

Denne vejledning giver anbefalinger til at minimere risikoen for blødning ved brug af dabigatran

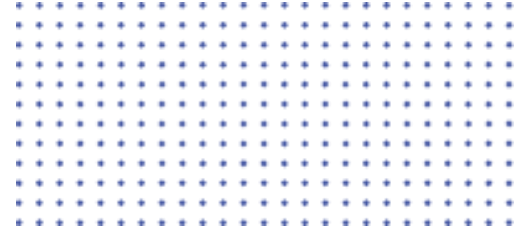
- Indikationer
- Kontraindikationer
- Perioperativ behandling
- Dosering
- Specielle patientpopulationer med potentielt højere risiko for blødninger
- Koagulationstests og tolkning af disse
- Overdosering
- Behandling af blødningskomplikationer
- Dabigatran etexilate Orion patientkort og rådgivning

Denne ordinationsvejledning erstatter ikke Dabigatran etexilate "Orion" produktresumé (SmPC).^{1,2}



INDHOLDSFORTEGNELSE

INDIKATIONER ^{1,2}	3
KONTRAINDIKATIONER ^{1,2}	3
DOSERING ^{1,2}	4
SPECIELLE PATIENTPOPULATIONER MED POTENTIETLT HØJERE RISIKO FOR BLØDNINGER ^{1,2}	7
PERIOPERATIV BEHANDLING	8
KOAGULATIONSTESTS OG TOLKNING AF DISSE ³	9
OVERDOSERING ¹⁻³	10
BEHANDLING AF BLØDNINGSKOMPLIKATIONER ^{1-3,10}	11
PATIENTKORT OG RÅDGIVNING	11



➤ INDIKATIONER^{1,2}

- Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren og med én eller flere risikofaktorer (SPAF), såsom tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), alder ≥ 75 år; hjertesvigt (NYHA-klasse \geq II), diabetes mellitus eller hypertension
- Behandling af dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)



KONTRAINDIKATIONER^{1,2}

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCL] < 30 ml/min)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Læsion eller tilstand, der betragtes som en betydende risikofaktor for en alvorlig blødning. Dette kan inkludere:
 - aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration
 - tilstedeværelse af maligne neoplasmer med høj risiko for blødning
 - nylig hjerne- eller rygmarvsskade
 - nylig hjerne-, rygmarvs- eller øjenoperation
 - nylig intrakraniell blødning
 - øsofagusvaricer eller mistanke herom
 - arteriovenøse malformationer
 - vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter
- Samtidig behandling med en anden antikoagulant, f.eks.
 - ufraktioneret heparin (UFH)
 - lavmolekylær heparin (enoxaparin, dalteparin osv.)
 - heparinderivater (fondaparinux osv.)
 - oral antikoagulant (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.)

undtagen under specifikke omstændigheder. Disse er ved skift af antikoagulantbehandling, eller når UFH gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt venekateter eller arteriekateter, eller når UFH gives under kateterablation for atrieflimren.

- Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at påvirke overlevelsen

- Samtidig behandling med de følgende potente P-gp-hæmmere: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron eller kombinationsprodukter af glecaprevir/pibrentasvir
- Kunstige hjerteklapper, der kræver behandling med antikoagulans.

DOSERING^{1,2}

ANBEFALET DAGLIG DOSIS¹

Dabigatran 150 mg 2 gange dagligt

Indikation	Dosisanbefaling
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med én eller flere risikofaktorer (SPAF)	300 mg dabigatran som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt
Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)	300 mg dabigatran som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt efter forudgående parenteral antikoagulansbehandling i mindst 5 dage



Behandling med
parenteral antikoagulans



Stop efter ≥ 5 dage



Start med dabigatran

DOSISREDUKTION

LAVERE DOSIS TIL SPECIELLE PATIENTPOPULATIONER^{*2}

Dabigatran 110 mg 2 gange dagligt

Anbefalet dosisreduktion	Dosisanbefaling
Patienter i alderen ≥ 80 år	Daglig dosis på 220 mg dabigatran som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt
Patienter, som samtidig får verapamil	
Dosisreduktion til overvejelse	Dosisanbefaling
Patienter fra 75-80 år	Daglig dosis på 300 mg eller 220 mg dabigatran skal vælges ud fra en individuel vurdering af den tromboemboliske risiko og blødningsrisikoen
Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min)	
Patienter med gastritis, øsofagitis eller gastroøsofageal refluks	

Andre patienter med øget risiko for blødning

*Forebyggelse af apopleksi ved atrieflimren; behandling af DVT og LE, og forebyggelse af recidiverende DVT og LE.

BEHANDLINGSVARIGHED

Indikation	Behandlingsvarighed
SPAF	Behandling skal fortsætte på lang sigt
DVT/LE	Behandlingsvarigheden skal individualiseres efter nøje vurdering af behandlingsfordele i forhold til risikoen for blødninger. Ved korte behandlingsforløb (mindst 3 måneder) baseres det på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig operation, traume, immobilisering) og ved længerevarende behandlingsforløb mod permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

ANBEFALING TIL VURDERING AF NYREFUNKTIONEN HOS ALLE PATIENTER

- Før påbegyndelse af behandling med dabigatran bør nyrefunktionen vurderes ved beregning af kreatininclearance (CrCL) ved hjælp af Cockcroft-Gault*-metoden for at ekskludere patienter med svært nedsat nyrefunktion (dvs. CrCL < 30 ml/min)
- Under behandlingen bør nyrefunktionen også vurderes, hvis der er mistanke om fald i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller i tilfælde af samtidig behandling med visse lægemidler)
- Hos ældre patienter (> 75 år) eller patienter med nedsat nyrefunktion bør nyrefunktionen vurderes mindst én gang om året

*Cockcroft-Gault-formlen

For kreatinin i mg/dl	For kreatinin i µmol/l
$\frac{(140 - \text{alder [år]}) \times \text{vægt [kg]} \times 0,85 \text{ (hvis kvinde)}}{72 \times \text{serum-kreatinin [mg/dl]}}$	$\frac{1,23 \times (140 - \text{alder [år]}) \times \text{vægt [kg]} \times 0,85 \text{ (hvis kvinde)}}{\text{Serum-kreatinin [µmol/l]}}$

BEHANDLINGSSKIFT^{1,2}

Fra behandling med dabigatran til parenteral antikoagulas

- Det anbefales, at man venter 12 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra dabigatran til en parenteral antikoagulas.



Sidste dosis af dabigatran



Vent i 12 timer



Start med injicerbar antikoagulans og stop dabigatran

Fra parenteral antikoagulans til dabigatran

- Den parenterale antikoagulans bør seponeres, og dabigatran bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste dosis af den anden behandling, eller på seponeringstidspunktet ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)).



Seponer tidligere injicerbar antikoagulans



Start dabigatran 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste dosis af injicerbar antikoagulans



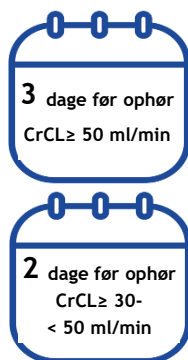
Giv ikke yderligere injicerbar antikoagulans

Fra dabigatran til vitamin-K-antagonister (VKA)

- Starttidspunktet for VKA bør justeres på baggrund af CrCL:
 - CrCL \geq 50 ml/min, VKA bør startes 3 dage før ophør med dabigatran
 - CrCL \geq 30- < 50 ml/min, VKA bør startes 2 dage før ophør med dabigatran



Start VKA, mens du fortsætter dabigatran



Stop dabigatran
Fortsæt VKA

Da dabigatran kan påvirke den internationale normaliserende ratio (INR), vil måling af INR bedre afspejle VKA's effekt mindst 2 dage efter, dabigatran er blevet seponeret. Indtil da bør INR-værdier tolkes med forsigtighed.



VKA til dabigatran

- Behandling med VKA bør stoppes. Dabigatran kan administreres, når INR er $< 2,0$.



Stop VKA



Start dabigatran, så snart
INR er $< 2,0$

Kardiovertering

Patienter med non-valvulær atrieflimren, som er i forebyggende behandling for apopleksi og systemisk emboli, kan forblive på dabigatran i forbindelse med kardiovertering.

Kateterablation for atrieflimren

Kateterablation kan udføres hos SPAF-patienter i behandling med dabigatran 150 mg 2 gange dagligt. Det er ikke nødvendigt at afbryde behandling med dabigatran.

Der foreligger ingen data for behandling med dabigatran 110 mg 2 gange dagligt.

Perkutan koronar intervention (PCI) med stenting

SPAF-patienter med non-valvulær atrieflimren, der gennemgår PCI med stenting, kan behandles med dabigatran i kombination med trombocythæmmende midler, efter der er opnået hæmostase.

ADMINISTRATION

Dabigatran er til oral anvendelse

- Kapslerne kan tages sammen med eller uden mad. Dabigatran skal sluges hele med et glas vand for at lette passagen til mavesækken.
- Kapslerne må ikke knuses, tygges eller tømmes for pellets, da dette kan øge risikoen for blødning.



SPECIELLE PATIENTPOPULATIONER MED POTENTIETLT HØJERE RISIKO FOR BLØDNINGER^{1,2}

Nøje observation af tegn på blødning eller anæmi anbefales hos patienter med en øget blødningsrisiko (se tabel 1), især hvis der er flere risikofaktorer. Et uforklarligt fald i hæmoglobin og/eller hæmatokrit eller blodtryk bør føre til udredning for en blødningskilde. Dosisjustering bør besluttes af lægen efter vurdering af de potentielle fordele og risici for den enkelte patient (se foroven).

En koagulationstest (se afsnittet Koagulationstests og tolkning af disse) kan hjælpe til at identificere patienter med øget blødningsrisiko som følge af høj dabigatran-eksponering. Når for høj dabigatran-eksponering er identificeret hos patienter med høj risiko for blødning, anbefales en reduceret dosis på 220 mg som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt. Ved klinisk relevant blødning, skal behandlingen afbrydes.

I situationer med livstruende eller ukontrolleret blødning, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke dabigatrans antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab) tilgængelig.¹⁰

Tabel 1* Faktorer, der kan øge blødningsrisikoen

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥ 75 år
Faktorer, der øger dabigatran-plasmaniveaulet	<p>Betydende:</p> <ul style="list-style-type: none"> Moderat nedsat nyrefunktion (30-50 ml/min CrCL)[†] Potente P-gp[†]-hæmmere (se afsnittet Kontraindikationer) Samtidig administration af svage til moderate P-gp-hæmmere (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og ticagrelor) <p>Mindre betydende:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lav legemsvægt (< 50 kg)
Farmakodynamiske interaktioner	<ul style="list-style-type: none"> Acetylsalicylsyre og andre trombocyttaggregationshæmmere, såsom clopidogrel NSAID'er SSRI'er eller SNRI'er[#] Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen
Sygdomme/procedurer med særlig blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser Trombocytopeni eller funktionelle trombocytdefekter Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal reflux Nylig biopsi, større traume Bakteriel endokarditis

* * For specielle patientpopulationer, der kræver en dosisreduktion, se afsnittet Dosering.

[†] CrCL: kreatininclearance; P-gp: P-glykoprotein;

[#] SSRI'er: selektive serotonin-genoptagelseshæmmere; SNRI'er: selektive serotonin-noradrenalingen-optagelseshæmmere.



PERIOPERATIV BEHANDLING

KIRURGI OG INDGREB

Patienter på dabigatran, der skal opereres eller undergå invasive procedurer, har en øget risiko for blødning. Derfor kan kirurgisk intervention kræve en midlertidig seponering af dabigatran.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan udskillelsen af dabigatran være forlænget. Dette bør tages i betragtning forud for alle procedure. Se også afsnittet 'SPECIELLE PATIENTPOPULATIONER MED POTENTIELT HØJERE RISIKO FOR BLØDNINGER'.

AKUTTE OPERATIONER ELLER AKUTTE PROCEDURER



Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Når det er nødvendigt hurtigt at modvirke den antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab) mod dabigatran tilgængelig.¹⁰

Når dabigatrans virkning reverteres, udsættes patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom. Behandling med dabigatran kan genoptages 24 timer efter administration af idarucizumab, hvis patienten er klinisk stabil, og der er opnået tilstrækkelig hæmostase.

SUBAKUTTE OPERATIONER/INDGREB

Dabigatran bør seponeres midlertidigt. Hvis muligt, bør operation/indgreb udsættes i mindst 12 timer efter sidste dosis. Hvis operation ikke kan udsættes, kan der være en øget risiko for blødning. Blødningsrisikoen skal opvejes mod behovet for akut intervention (for kardiovertering, se ovenfor).

ELEKTIV KIRURGI

Hvis muligt, bør dabigatran seponeres mindst 24 timer før invasive eller kirurgiske procedurer. Det bør overvejes at seponere dabigatran 2-4 dage før operation hos patienter med øget risiko for blødning eller ved større operationer, hvor komplet hæmostase kan være påkrævet. For seponeringsregler, se tabel 2.

Tabel 2: Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer

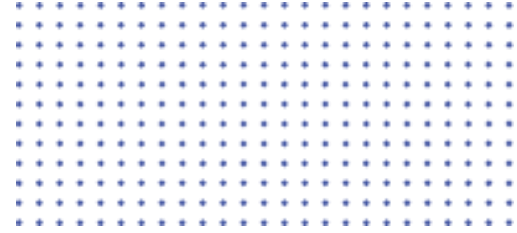
Nyrefunktion (CrCL ml/min)	Estimeret halveringstid (timer)	Dabigatran skal stoppes før elektiv kirurgi	
		Høj blødningsrisiko eller større kirurgisk indgreb	Standardrisiko
≥ 80	~13	2 dage før	24 timer før
≥ 50-< 80	~15	2-3 dage før	1-2 dage før
≥ 30-< 50	~18	4 dage før	2-3 timer før (> 48 timer)

SPINAL ANÆSTESI/EPIDURAL ANÆSTESI/LUMBALPUNKTUR

Procedurer, som f.eks. spinal anæstesi, kan kræve en komplet hæmostatisk funktion. Der kan være en øget risiko for spinalt eller epiduralt hæmatom i tilfælde af traumatisk eller gentagen punktur og ved langvarig brug af epidural katetre. Efter fjernelse af et kateter skal der gå mindst 2 timer før administration af den første dosis dabigatran. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinalt eller epiduralt hæmatom.



KOAGULATIONSTESTS OG TOLKNING AF DISSE³



Der er ikke behov for rutinemæssig klinisk monitorering under behandling med dabigatran.^{4,5} I tilfælde af mistanke om overdosis eller hos patienter behandlet med dabigatran på akutmodtagelser eller før operation, kan det være tilrådeligt at vurdere den antikoagulerende status. De tilgængelige testmetoder er beskrevet som følger. For yderligere detaljer henvises til produktresuméet.

International normaliseret ratio (INR)

- INR-test er upålidelig hos patienter i behandling med dabigatran og bør derfor ikke foretages.

Aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT)

- aPTT-test giver en omtrentlig indikation for den antikoagulerende status er ikke anvendelig til præcis kvantificering af den antikoagulerende virkning.

Fortyndet trombintid (dTT), trombintid (TT), ecarin-koagulationstid (ECT)

- Der er en klar korrelation mellem dabigatran-koncentrationen i plasma og graden af antikoagulerende effekt.¹⁻³ Til en kvantitativ måling af dabigatran plasmakoncentrationer er der udviklet adskillige dabigatran kalibrerede tests baseret på dTT.⁶⁻⁹ En fortyndet TT (dTT)-måling på **> 200 ng/ml dabigatran-plasmakoncentration før næste lægemiddelindtagelse** kan være forbundet med en højere risiko for blødning.^{1,2} En normal dTT-måling indikerer ingen klinisk relevant antikoagulerende effekt af dabigatran. TT og ECT kan give nyttig information, men testene er ikke standardiserede. Resultaterne skal tolkes med forsigtighed, på grund af variabilitet fra test til test.

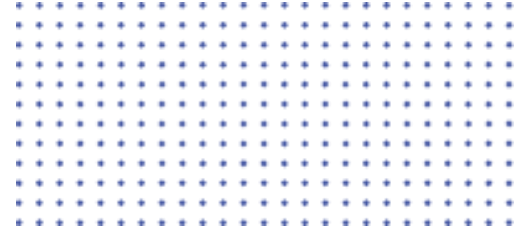
Tabel 3: Koagulationstest-grænseværdier ved *trough* dvs. før indtagelse af næste lægemiddel) der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko. Bemærk: i de første 2-3 dage efter operationen kan der være større testvariabilitet, derfor bør resultaterne fortolkes med forsigtighed.^{3,4}

Test (<i>trough</i> -værdi)	
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x gange øvre normalgrænse]	> 3
aPTT [x gange øvre normalgrænse]	> 2
INR	Bør ikke udføres

Tidspunkt: Antikoagulationsparametre afhænger af tidspunktet, hvor blodprøven blev taget, samt hvornår den sidste dosis blev givet. En blodprøve taget 2 timer efter dabigatran-indtagelse (*-peak*-koncentration) vil have forskellige (højere) resultater i alle koagulationstests sammenlignet med en blodprøve taget 10-16 timer (*trough*-koncentration) efter indtagelse af den samme dosis.

OVERDOSERING¹⁻³

I tilfælde af mistanke om overdosis, kan koagulationstest hjælpe til at påvise en evt. blødningsrisiko. Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af behandling med dabigatran. Da dabigatran hovedsageligt udskilles via nyrerne, skal tilstrækkelig diurese opretholdes. Da der er en lav proteinbinding, kan dabigatran fjernes ved dialyse, men der forligger begrænset klinisk erfaring fra de kliniske studier, der kan demonstrere nytten heraf.



Overdosering af dabigatran kan føre til blødning. I tilfælde af blødningskomplikationer skal behandlingen seponeres og kilden til blødningen undersøges. (se afsnittet Behandling af blødningskomplikationer). Generelle støttende foranstaltninger såsom anvendelse af oralt aktivt kul kan overvejes for at reducere absorptionen af dabigatran.



BEHANDLING AF BLØDNINGSKOMPLIKATIONER^{1-3,10}

I tilfælde, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke dabigatrans virkning (livstruende eller ukontrolleret blødning eller akutte operationer/akutte procedurer), er den specifikke antidot (idarucizumab) tilgængelig. Afhængigt af den kliniske tilstand bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og erstatning af blodtab, foretages. Det kan overvejes at bruge frisk fuldblod, frisk frosset plasma og/eller trombocyt koncentrat ved trombocytopeni, eller hvis langtidsvirkende trombocythæmmende lægemidler har været anvendt. Koagulationsfaktor-koncentrat (aktiveret eller ikke-aktiveret) eller rekombinant faktor VIIa kan overvejes. Kliniske data er dog meget begrænset.



PATIENTKORT OG RÅDGIVNING

Der er vedlagt et patientkort til din patient i Dabigatran etexilat Orion-pakningen. Patienten skal instrueres i altid at have patientkortet på sig og fremvise det, når patienten besøger en sundhedsperson. Patienten skal rådgives om nødvendigheden af compliance og tegn på blødning, og hvornår man skal søge lægehjælp.



INDBERETNING AF FORMODEDE BIVIRKNINGER

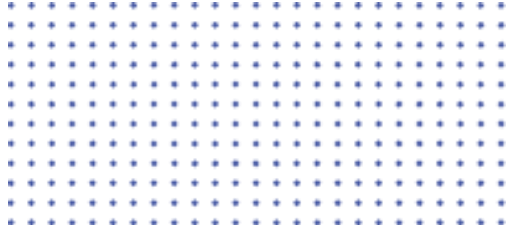
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet.

Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via
Orion Pharma A/S
tel.: +45 86 14 00 00
e-post: medinfo@orionpharma.com

Formodede eller bekræftede bivirkninger kan indberettes til Lægemiddelstyrelsen via
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

REFERENCER

1. Produktresumé for Dabigatran etexilate “Orion” 150 mg hårde kapsler.

- 
2. Produktresumé for Dabigatran etexilate “Orion” 110 mg hårde kapsler.
 3. van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103:1116-1127.
 4. Liesenfeld K-H et al. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527-537.
 5. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292-303.
 6. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France).
www.clottingtesting.com
 7. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain).
www.instrumentationlaboratory.com
 8. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). www.technoclone.com
 9. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany).
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
 10. Pollack C et al. NEJM 2015; 373:511-20.