

Vigtige oplysninger om risikominimering til sundhedspersoner

ORDINATIONSVEJLEDNING til pædiatrisk brug

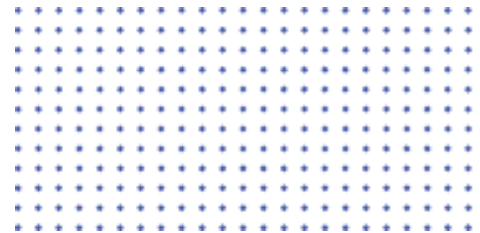
Dabigatran etexilate Orion 75mg, 110mg, 150mg (dabigatranetexilat)

Denne vejledning indeholder anbefalinger til at minimere risikoen for blødning ved brug af Dabigatran etexilate Orion

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

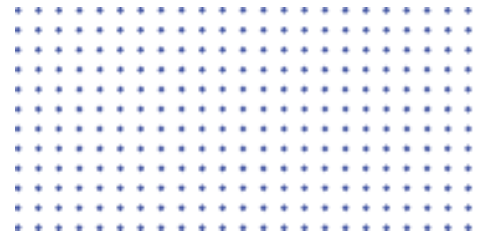
Denne ordinationsvejledning erstatter ikke Dabigatran etexilate “Orion” produktresumé (SmPC).¹





INDHOLDSFORTEGNELSE

INDIKATION	3
KONTRAINDIKATIONER	3
DOSERING ¹	4
SPECIELLE PATIENTPOPULATIONER MED POTENTIET HØJERE RISIKO FOR BLØDNINGER	7
PERIOPERATIV BEHANDLING	7
KOAGULATIONSTESTS OG TOLKNING AF DISSE	8
OVERDOSERING ^{2,3}	9
BEHANDLING AF BLØDNINGSKOMPLIKATIONER ^{1,2,5}	9
DABIGATRAN ETEXILATE ORION PATIENTKORT OG RÅDGIVNING	10



INDIKATION

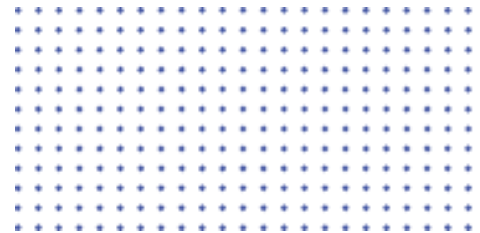
Behandling af venøse tromboemboliske hændelser (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år.

KONTRAINDIKATIONER

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- eGFR < 50 ml/min/1,73m²
- 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 antikoagulant.



DOSERING¹

Dabigatran etexilate Orion 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsler

Dabigatran etexilat Orion kapsler kan anvendes til børn, der er 8 år eller ældre, og som er i stand til at sluge kapslerne hele. Den anbefalede dosis er baseret på patientens vægt og alder, som vist i tabel 1. Dosis bør justeres i henhold til vægt og alder, efterhånden som behandlingen skrider frem. For vægt- og alderskombinationer, der ikke er anført i doseringstabellen, kan der ikke gives en doseringsanbefaling.

Andre farmaceutiske lægemiddelformer eller produkter med dabigatranetexilat skal administreres til børn under 12 år, der har problemer med at sluge kapslerne hele.

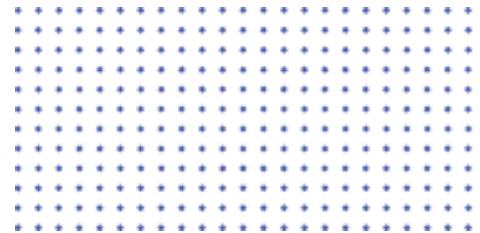
Tabel 1: Enkelt- og samlet daglig dosis af Dabigatran etexilat Orion-kapsler i milligram (mg) efter patientens vægt i kilogram (kg) og alder i år.

Vægt/ kombinationer af alder		Enkelt dosis i mg	Samlet daglig dosis i mg
Vægt i kg	Alder i år		
11 til <13	8 til <9	75	150
13 til <16	8 til <11	110	220
16 til <21	8 til <14	110	220
21 til <26	8 til <16	150	300
26 til <31	8 til <18	150	300
31 til <41	8 til <18	185	370
41 til <51	8 til <18	220	440
51 til <61	8 til <18	260	520
61 til <71	8 til <18	300	600
71 til <81	8 til <18	300	600
>81	10 til <18	300	600

Enkelt doser, der kræver kombinationer af mere end én kapsel:

300 mg: to 150 mg kapsler eller fire 75 mg kapsler

260 mg: én 110 mg plus én 150 mg kapsel eller én 110 mg plus to 75 mg kapsler



- 220 mg: to 110 mg kapsler
- 185 mg: én 75 mg plus én 110 mg kapsel
- 150 mg: én 150 mg kapsel eller to 75 mg kapsler

BEHANDLINGSVARIGHED

Behandlingsvarigheden skal individualiseres baseret på benefit/risk-vurderingen.

ANBEFALING TIL VURDERING AF NYREFUNKTIONEN

- Før påbegyndelse af behandlingen med Dabigatran etexilate Orion bør den estimerede glomerulære filtrationshastighed (eGFR) estimeres ved hjælp af Schwartz' formel (metoden som anvendes skal kontrolleres af det lokale laboratorium).
- Behandling med Dabigatran etexilate Orion er kontraindiceret hos pædiatriske patienter med eGFR < 50 ml/min/1,73 m² (se Kontraindikationer).
- Patienter med eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² bør behandles med dosen i henhold til den relevante algoritme (se doseringsalgoritmer).

BEHANDLINGSSKIFT

Fra behandling med dabigatran til parenteral antikoagulans

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

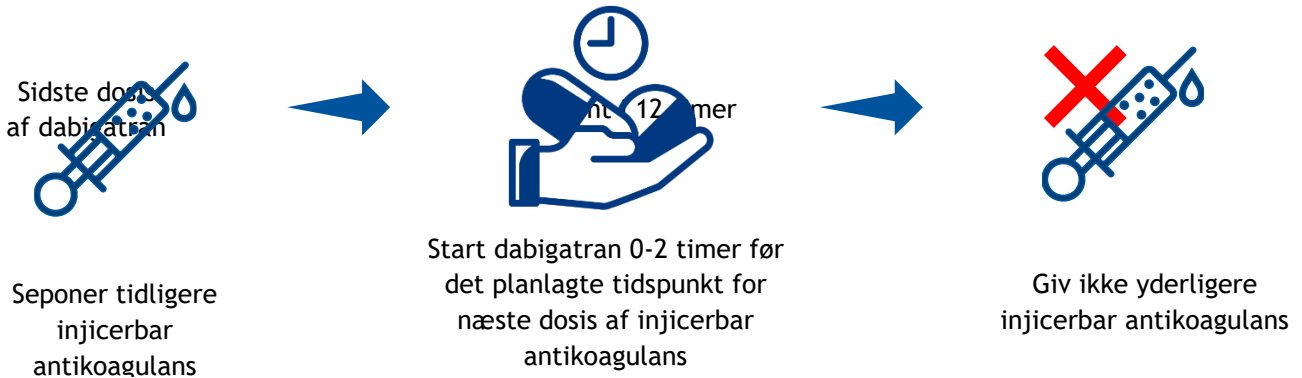


Start med injicerbar antikoagulans og stop dabigatran



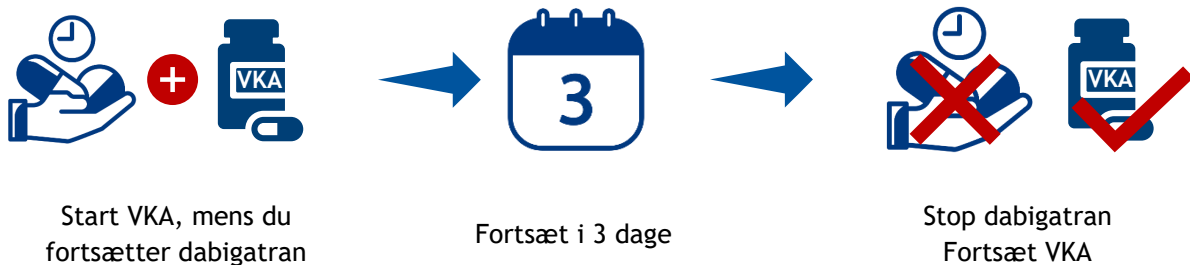
Fra parenteral antikoagulas til dabigatran

- Den parenterale antikoagulas 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)).



Fra Dabigatran etexilate Orion til vitamin-K-antagonister (VKA)

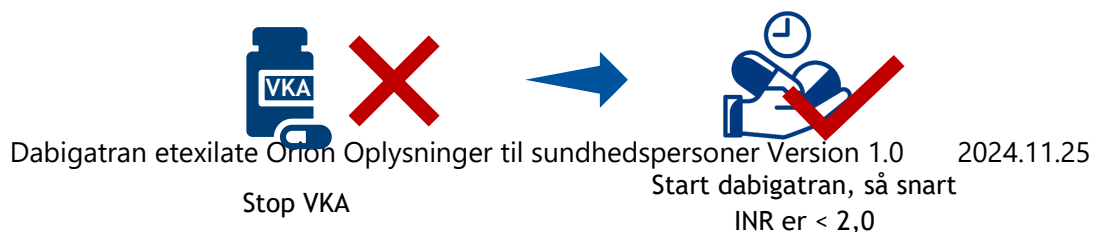
- Patienter med eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m² skal startes på VKA 3 dage før seponering af dabigatran.
- Patienter med eGFR < 50 ml/min/1,73m² ikke blevet undersøgt. Der kan ikke gives anbefaling om skift til VKA.

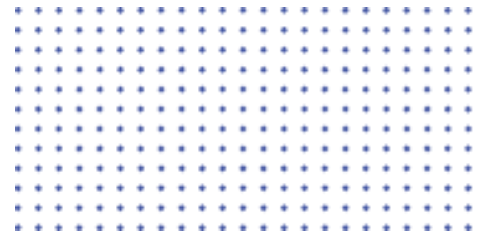


Da Dabigatran etexilate Orion kan påvirke den internationale normaliserende ratio (INR), vil måling af INR bedre afspejle VKA's effekt mindst 2 dage efter, Dabigatran etexilate Orion er blevet seponeret. Indtil da bør INR-værdier tolkes med forsigtighed.

VKA til Dabigatran etexilate Orion

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





ADMINISTRATION

Dabigatran etexilate Orion er til oral anvendelse.

- Kapslerne kan tages sammen med eller uden mad. Dabigatran etexilate Orion 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 POTENTIELT HØJERE RISIKO FOR BLØDNINGER

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. Ved klinisk relevant blødning, skal behandlingen afbrydes. For yderligere oplysninger, se “Koagulationstests og tolkning af disse”.

Tabel 1* Faktorer, der kan øge blødningsrisikoen

Faktorer, der øger dabigatran-plasmaniveauet	<ul style="list-style-type: none">• Samtidig administration af potente P-gp[†]-hæmmere (se afsnittet Kontraindikationer)• Samtidig administration af svage til moderate P-gp-hæmmere (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og ticagrelor)• Samtidig anvendelse af P-gp-hæmmere er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter, men kan øge risikoen for blødning
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 refluks
- Nylig biopsi, større traume
- Bakteriel endokarditis

† P-gp: P-glykoprotein; SSRI'er: selektive serotonin-genoptagelseshæmmere; SNRI'er: selektive serotonin-noradrenalingen-optagelseshæmmere



PERIOPERATIV BEHANDLING

KIRURGI OG INDGREB

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

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan udskillelsen af dabigatran være forlænget. Dette bør tages i betragtning forud for alle procedure.

AKUTTE OPERATIONER ELLER AKUTTE PROCEDURER

Dabigatran etexilate Orion bør seponeres midlertidigt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran. Når dabigatrans virkning reverteres, udsættes patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom.

SUBAKUTTE OPERATIONER/INDGREB

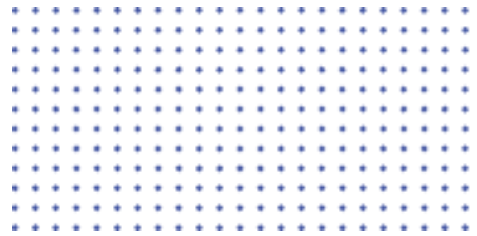
Dabigatran etexilate Orion bør seponeres midlertidigt. Hvis muligt, bør operation/indgreb udsættes i mindst 12 timer efter sidste dosis. Hvis operation ikke kan udsættes, kan der være en øget risiko for blødning. Blødningsrisikoen skal opvejes mod behovet for akut intervention.

ELEKTIV KIRURGI

Hvis muligt, bør Dabigatran etexilate Orion seponeres mindst 24 timer før invasive eller kirurgiske procedurer.

Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for pædiatriske patienter:

Nyrefunktion (eGFR i ml/min/1,73 m ²)	Stop dabigatran før elektiv kirurgi
> 80	24 timer før
50-80	2 dage før



< 50

Disse patienter er ikke blevet undersøgt (se afsnittet Kontraindikationer).

SPINAL ANÆSTESI/EPIDURAL ANÆSTESI/LUMBALPUNKTUR

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 etexilate Orion. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinalt eller epiduralt hæmatom.



KOAGULATIONSTESTS OG TOLKNING AF DISSE

Der er ikke behov for rutinemæssig klinisk monitorering under behandling med Dabigatran etexilate Orion.^{3,4}

I tilfælde af mistanke om overdosis eller hos patienter behandlet med Dabigatran etexilate Orion på akutmodtagelser eller før operation, kan det være tilrådeligt at vurdere den antikoagulerende status.

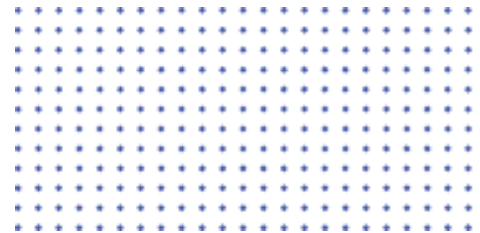
- Test af den internationale normaliserede ratio (INR) er upålidelig hos patienter i behandling med Dabigatran etexilate Orion, og der er rapporteret falsk positive INR-stigninger. Derfor bør der ikke foretages INR-måling.
- Test af antikoagulerende aktivitet såsom trombintid (TT), ecarin-koagulationstid (ECT) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) er tilgængelige for at detektere overdreven dabigatran-aktivitet.
- Dabigatran-relateret antikoagulation kan vurderes ved ECT eller TT. Da trombintid (TT) er meget sensitiv over for dabigatran, er antikoagulerende aktivitet i kliniske studier med pædiatriske patienter blevet evalueret med den fortyndede trombintid (dTT). Dette er også den foretrukne metode.
- Det vides ikke, om koagulationstest-grænseværdier ved trough (dal-værdi) for pædiatriske patienter kan være forbundet med en øget blødningsrisiko.

Målingstidspunkt: Antikoagulationsparametre afhænger af tidspunktet, hvor blodprøven blev taget, samt hvornår den sidste dosis blev givet. En blodprøve taget 2 timer efter indtagelse af Dabigatran etexilate Orion (*-peak*-koncentration) vil have forskellige (højere) resultater i alle koagulationstests sammenlignet med en blodprøve taget 10-26 timer (*trough*-koncentration) efter indtagelse af den samme dosis.



OVERDOSERING^{2,3}

Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af behandling med Dabigatran etexilate Orion. 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 hos voksne, der



kan demonstrere nytten heraf. Overdosering af Dabigatran etexilate Orion 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^{1,2,5}

Den specifikke antidots (idarucizumab) virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

Afhængigt af den kliniske tilstand bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og erstatning af blodtab, foretages.



DABIGATRAN ETEXILATE ORION PATIENTKORT OG RÅDGIVNING

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

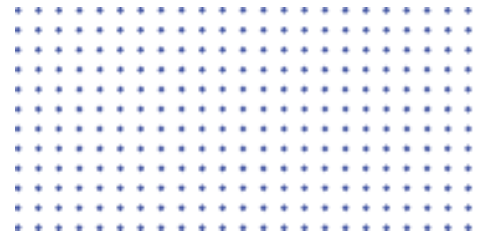


INDBERETNING AF FORMODEDE BIVIRKNINGER

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”.
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. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373:511-20.