

Vigtige oplysninger om risikominimering til sundhedspersoner

ORDINATIONSVEJLEDNING

Dabigatran etexilate Orion 75mg, 110mg (dabigatranetexilat)

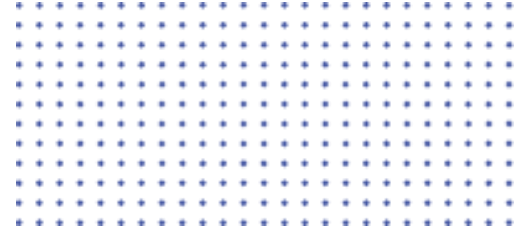
Anbefalingerne vedrører kun denne indikation:

Til primær forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) efter elektiv total hofte- eller knæalloplastik

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

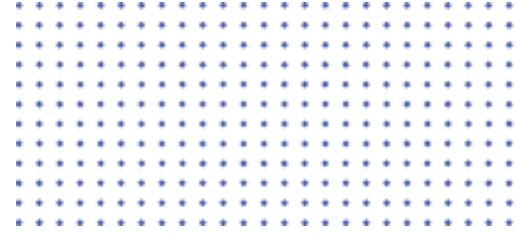
- Indikation
- Kontraindikationer
- Perioperativ behandling
- Dosering
- Specielle patientpopulationer med potentielt højere risiko for blødninger
- Koagulationstests og tolkning af disse
- Overdosering
- Behandling af blødningskomplikationer
- Dabigatran etexilate Orion patientkort og rådgivning

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



INDHOLDSFORTEGNELSE

| | |
|---|----|
| INDIKATION ^{1,2} | 3 |
| KONTRAINDIKATIONER ^{1,2} | 3 |
| DOSERING ^{1,2} | 4 |
| SPECIELLE PATIENTPOPULATIONER MED POTENTIETLT HØJERE RISIKO FOR BLØDNINGER ^{1,2} | 6 |
| PERIOPERATIV BEHANDLING | 7 |
| KOAGULATIONSTESTS OG TOLKNING AF DISSE ³ | 8 |
| OVERDOSERING ¹⁻³ | 9 |
| BEHANDLING AF BLØDNINGSKOMPLIKATIONER ^{1-3,10} | 10 |
| PATIENTKORT OG RÅDGIVNING | 10 |



➤ INDIKATION^{1,2}

Primær forebyggelse af venøse tromboemboliske hændelser hos voksne patienter efter elektiv total hofte- eller knæalloplastik (pVTEp).

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 antikoagulus, f.eks.
 - ufraktioneret heparin (UFH)
 - lavmolekylær heparin (enoxaparin, dalteparin osv.)
 - heparinderivater (fondaparinux osv.)
 - oral antikoagulus (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.)

undtagen under specifikke omstændigheder. Disse er ved skift af antikoagulusbehandling, 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 antikoagulan.

DOSERING^{1,2}

ANBEFALET DAGLIG DOSIS I FORM AF 2 KAPSLER Á 110 MG ÉN GANG DAGLIGT^{1,2}

| | Påbegyndelse af behandlingen på operationsdagen 1-4 timer efter operationen er udført | Vedligeholdelsesdosis, der starter den første dag efter operationen | Varighed af vedligeholdelsesdosis |
|--|---|---|-----------------------------------|
| Patienter efter elektiv knæalloplastik | Enkelt kapsel med 110 mg dabigatran | 220 mg dabigatran én gang dagligt i form af 2 kapsler á 110 mg | 10 dage |
| Patienter efter elektiv hoftealloplastik | | | 28-35 dage |

Bemærk: Behandlingens start skal udsættes, hvis hæmostase ikke er sikret i den post-operative fase. Hvis behandlingen ikke påbegyndes på operationsdagen, skal behandlingen påbegyndes med 2 kapsler én gang dagligt.

DOSISREDUKTION

LAVERE DAGLIG DOSIS TIL SPECIELLE POPULATIONER TAGET SOM 2 KAPSLER Á 75 MG ÉN GANG DAGLIGT^{1,2}

| | Påbegyndelse af behandlingen på operationsdagen 1-4 timer efter operationen er udført | Vedligeholdelsesdosis, der starter den første dag efter operationen | Varighed af vedligeholdelsesdosis |
|--|---|---|--|
| Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCL) 30-50 ml/min) | Enkelt kapsel med 75 mg dabigatran | 150 mg dabigatran én gang dagligt i form af 2 kapsler á 75 mg | 10 dage (knæalloplastik) eller 28 35 dage (hoftealloplastik) |
| Patienter i samtidig behandling med verapamil, amiodaron, kinidin | | | |

| | | | |
|---|--|--|--|
| <p>Patienter på 75 år eller derover</p> | | | |
|---|--|--|--|

For patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som samtidig behandles med verapamil, bør en dosisreduktion af dabigatran til 75 mg én gang dagligt overvejes.

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).

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

BEHANDLINGSSKIFT^{1,2}

Fra behandling med dabigatran til parenteral antikoagulans

- Det anbefales, at man venter 24 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra dabigatran til en parenteral antikoagulans.



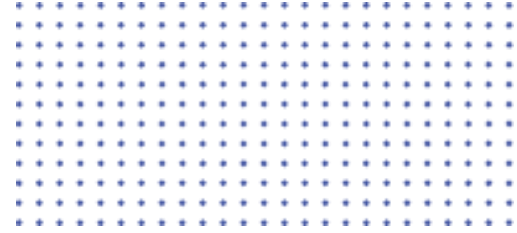
Sidste dosis af dabigatran



Vent i 24 timer



Start med injicerbar antikoagulans og stop dabigatran



Fra parenteral antikoagulans til dabigatran

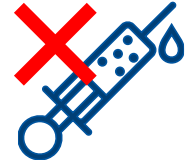
- Den parenterale antikoagulans bør seponeres, og dabigatran bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste dosis af den anden behandling, eller på seponeringstidspunktet ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)).



Seponer tidligere injicerbar antikoagulans



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



Giv ikke yderligere injicerbar antikoagulans

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 POTENTIelt 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.

En koagulationstest (se afsnittet Koagulationstests og tolkning af disse) kan hjælpe til at identificere patienter med øget blødningsrisiko som følge af for høj dabigatran-eksponering. 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 \geq 75 år |
| Faktorer, der øger dabigatran-plasmaniveauet | Betydende: <ul style="list-style-type: none">Moderat nedsat nyrefunktion (30-50 ml/min CrCL)[†]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) Mindre betydende: <ul style="list-style-type: none">Lav legemsvægt (< 50 kg) |
| Farmakodynamiske interaktioner | <ul style="list-style-type: none">Acetylsalicylsyre og andre trombocyttaggregationshæmmere, såsom clopidogrelNSAID'erSSRI'er eller SNRI'er[#]Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen |
| Sygdomme/procedurer med særlig blødningsrisiko | <ul style="list-style-type: none">Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelserTrombocytopeni eller funktionelle trombocytdefekterØsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluxNylig biopsi, større traumeBakteriel endokarditis |

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

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

[#] SSRI'er: selektive serotonin-genoptagelsehæmmere; SNRI'er: selektive serotonin-noradrenalingen-optagelsehæmmere.



PERIOPERATIV BEHANDLING

KIRURGI OG INDGREB

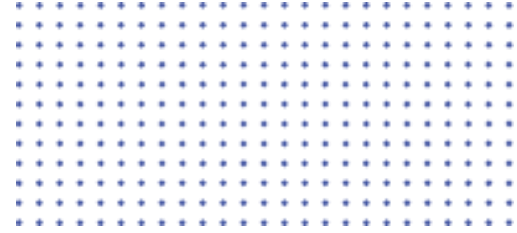
Patienter på dabigatran, der skal opereres eller undergå invasive procedurer, har en øget risiko for blødning. Derfor kan kirurgisk intervention kræve en midlertidig seponering af dabigatran.

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

Dabigatran bør seponeres midlertidigt. Når det er nødvendigt hurtigt at modvirke den antikoagulerende virkning af dabigatran, 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.

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 timer før |
| ≥ 30-< 50 | ~18 | 4 dage før | 2-3 timer før (> 48 timer) |

SPINAL ANÆSTESI/EPIDURAL ANÆSTESI/LUMBALPUNKTUR

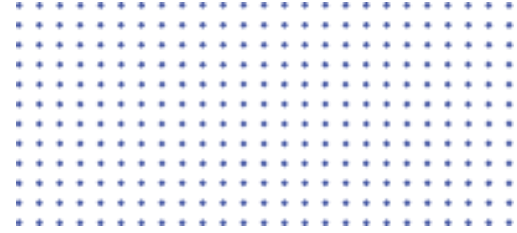
Procedurer, som f.eks. spinal anæstesi, kan kræve en komplet hæmostatisk funktion. Der kan være en øget risiko for spinalt eller epiduralt hæmatom i tilfælde af traumatisk eller gentagen punktur og ved langvarig brug af epidural katetre. Efter fjernelse af et kateter skal der gå mindst 2 timer før administration 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 > 67 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.

Tabel 3: Koagulationstest-grænseværdier ved *trough* dvs. før indtagelse af næste lægemiddel) der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko^{1,2}. 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] | > 67 |
| ECT [x gange øvre normalgrænse] | Ingen data* |
| aPTT [x gange øvre normalgrænse] | > 1,3 |
| INR | Bør ikke udføres |

* ECT blev ikke målt hos patienter, der fik 220 mg dabigatran én gang dagligt til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik.

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 20-28 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 behandlingen 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 trombocyt hæmmende lægemidler har været anvendt. Koagulationsfaktor-koncentrat (aktiveret eller ikke-aktiveret) eller rekombinant faktor VIIa kan overvejes. Kliniske data er dog meget begrænset.

Anbefalingerne i denne ordinationsvejledning refererer kun til brugen af dabigatran til primær forebyggelse af VTE efter total hofte- eller knæalloplastik med dosering én gang dagligt.



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.

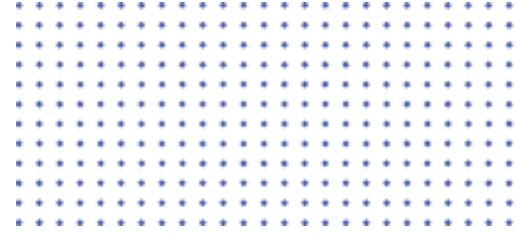


INDBERETNING AF FORMODEDE BIVIRKNINGER

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” 75 mg hårde kapsler.
2. Produktresumé for Dabigatran etexilate “Orion” 110 mg hårde kappser.
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.