

Viktig riskminimeringsinformation för Hälso & sjukvårdspersonal

Förskrivarguide för pediatrik användning

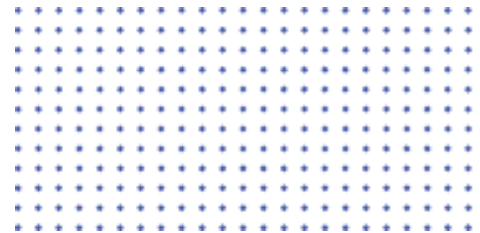
Dabigatran etexilate Orion (dabigatranetexilat)

Denna vägledning ger rekommendationer för hur Dabigatran etexilate Orion ska användas i den pediatrika populationen för att minimera blödningsrisken

- Indikationer
- Kontraindikationer
- Dosering
- Särskilda patientgrupper med potentiellt högre risk för blödning
- Perioperativ hantering
- Koagulationstester och hur de ska tolkas
- Överdoser
- Hantering av blödningskomplikationer
- Dabigatran etexilate Orion Patientinformationskort och rådgivning

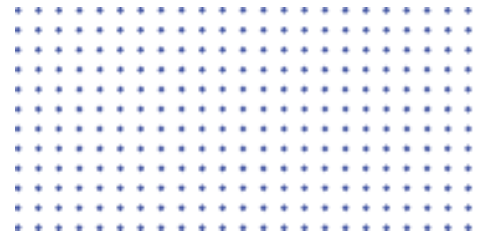
Denna förskrivarguide ersätter inte produktresumén för Dabigatran etexilate Orion (SmPC).¹





INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INDIKATIONER	3
KONTRAINDIKATIONER	3
DOSERING ¹	4
SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER MED ÖKAD RISK FÖR BLÖDNING	6
PERIOPERATIV HANTERING	8
KOAGULATIONSTESTER OCH HUR DE SKALL TOLKAS	9
ÖVERDOSERING ²⁻³	9
HANTERING AV BLÖDNINGSKOMPLIKATIONER ^{1,2,5}	9
PATIENTINFORMATIONSKORT OCH RÅDGIVNING	10



INDIKATIONER

Behandling av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter från födseln till under 18 års ålder.

KONTRAINDIKATIONER

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- eGFR <50 ml/min/1,73m²
- Pågående kliniskt signifikant blödning
- Skada eller tillstånd som anses vara en signifikant riskfaktor för större blödning. Detta kan innefatta:
 - pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen
 - förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk
 - nylig hjärn- eller ryggradsskada
 - nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi
 - nyligen genomgången intrakraniell blödning
 - kända eller misstänkta esofagusvaricer
 - arteriovenösa missbildningar
 - vaskulära aneurysmer eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar
- Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex.
 - ofraktionerat heparin (UFH)
 - lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc.)
 - heparinderivat (fondaparinux etc.)
 - orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban etc.)

såvida det inte är under specifika omständigheter. Dessa är byte mellan antikoagulantibehandlingar, när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven eller artärkateter öppen eller när UFH ges under kateterablation vid förmaksflimmer.

- Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas påverka överlevnad.
- Samtidig behandling med följande starka P-gp-hämmare: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir
- Hjärtklaffproteser som fordrar antikoagulationsbehandling

DOSERING¹

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

Dabigatran etexilate Orion kapslar kan användas av barn från 8 års ålder eller äldre som kan svälja kapslarna hela enligt följande doseringsalgoritm. Doseringsalgoritmen tillhandahåller enkeldoserna som ska administreras två gånger dagligen.

Andra läkemedelsformer eller produkter ska användas för att administrera dabigatranetexilat till barn under 12 år med svårigheter att svälja kapslarna hela.

		Ålder i år									
		8 to <9	9 to <10	10 to <11	11 to <12	12 to <13	13 to <14	14 to <15	15 to <16	16 to <17	17 to <18
Vikt (Kg)	>81	300 mg som två 150 mg kapslar eller fyra 75 mg kapslar									
	71 to <81										
	61 to <71										
	51 to <61	260 mg som en 110 mg plus en 150 mg kapsel eller en 110 mg plus två 75 mg kapslar									
	41 to <51	220 mg som två 110 mg kapslar									
	31 to <41	185 mg som en 75 mg plus en 110 mg kapslar									
	26 to <31	150 mg som en 150 mg kapsel eller två 75 mg kapslar									
	21 to <26										
	16 to <21	en 110 mg kapsel									
	13 to <16										
11 to <13	en 75 mg kapsel										

- Innebär att ingen doseringsrekommendation kan tillhandahållas

BEHANDLINGSLÄNGD

Behandlingslängden ska anpassas individuellt baserat på nytta-riskbedömningen.

REKOMMENDATION FÖR MÄTNING AV NJURFUNKTION

- Njurfunktionen bör före behandlingsstart med Dabigatran etexilate Orion bedömas genom beräkning av glomerulär filtrationshastighet (eGFR) med användning av Schwartz formel (den metod som används för kreatininbedömning skall kontrolleras med lokalt laboratorium)
- Behandling med Dabigatran etexilate Orion till patienter med eGFR <50 ml/min/1,73m² är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

- Patienter med eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m² ska behandlas med dosen enligt relevant algoritm (se doseringsalgoritmen).

ÖVERGÅNG MELLAN BEHANDLINGAR

Från behandling med Dabigatran till parenteralt antikoagulantium

- Det rekommenderas att vänta 12 timmar efter den sista dosen innan du byter från dabigatran till ett parenteralt antikoagulantia.



Sista dosen
av
dabigatran



Vänta
12 timmar



Starta injicerbara
antikoagulantia
och avbryt med
dabigatran

Från parenterala antikoagulantia till dabigatran

- Den parenterala antikoagulantian skall avbrytas och dabigatran ska påbörjas 0-2 timmar före den tidpunkt då nästa dos av den alternativa behandlingen skulle behövas, eller vid tidpunkten för avbrytande vid kontinuerlig behandling (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin (UFH)).



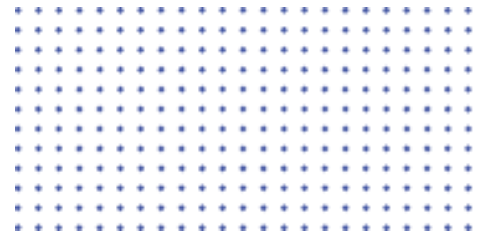
Tidigare injicerbart
antikoagulantia



Starta dabigatran
0-2 timmar innan nästa dos
av injicerbart
antikoagulantia skall tas



Avbryt dos av injicerbara
antikoagulantia



Från behandling med Dabigatran etexilate Orion till vitamin K-antagonister (VKA)

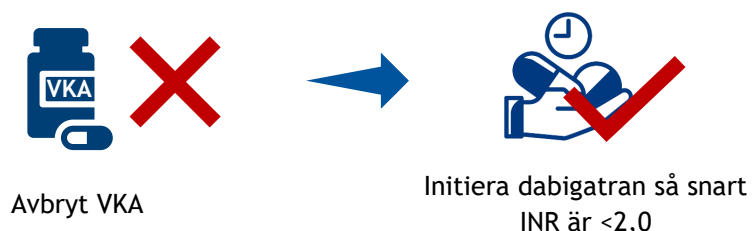
- Patienter med en eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m² bör påbörja VKA 3 dagar före utsättning av dabigatran.
- Patienter med en eGFR < 50 ml/min/1,73m² har inte studerats. Rekommendation för byte till VKA kan inte utges.



Eftersom Dabigatran etexilate Orion kan påverka INR (International Normalised Ratio), återspeglar INR-test effekten av VKA först två dagar efter avslutad behandling med Dabigatran etexilate Orion. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.

Från VKA till Dabigatran etexilate Orion

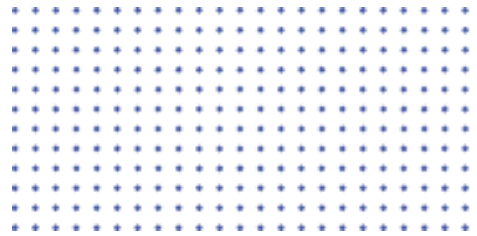
- Avbryt behandlingen med VKA. Dabigatran kan ges så snart INR är $< 2,0$.



ADMINISTRERINGSSÄTT

Dabigatran etexilate Orion är avsedd för oral användning.

- Kapslarna kan tas med eller utan mat. Dabigatran etexilate Orion kapslar skall sväljas hela och med ett glas vatten, för att se till att kapseln hamnar i magen.
- Kapseln ska inte krossas, tuggas eller tömmas på korn eftersom det kan öka risken för blödning



SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER MED POTENTIellt HÖGRE RISK FÖR BLÖDNING

Patienter med förhöjd blödningsrisk (se Tabell 1) ska noggrant observeras beträffande tecken på blödning eller anemi, särskilt vid förekomst av flera riskfaktorer. Vid oförklarad minskning av hemoglobin och/eller hematokrit eller blodtryck bör leda till en sökning efter blödningsställe. I de fall kliniskt relevant blödning uppstår bör behandlingen avbrytas. För ytterligare information se ”Koagulationstester och hur de ska tolkas”.

Table 1* Riskfaktorer som kan öka risken för blödning

Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran	<ul style="list-style-type: none">• Starka P-gp[†]-hämmare (se avsnitt Kontraindikationer)• Samtidig administrering med milda till måttliga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor)• Samtidig användning med P-gp-hämmare har inte studerats hos pediatrika patienter men kan öka risken för blödning
Farmakodynamiska interaktioner	<ul style="list-style-type: none">• Acetylsalicylsyra och andra trombocyttaggregationshämmare såsom klopidogrel• NSAID• SSRI eller SNRI[†]• Andra läkemedel som kan försämra hemostas
Sjukdomar/ingrepp som innebär särskilda risker för blödning	<ul style="list-style-type: none">• Medfödda eller förvärvade koagulationsrubbningar• Trombocytopeni eller funktionella trombocytdefekter• Esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux• Nyligen genomförd biopsi eller större trauma• Bakteriell endokardit

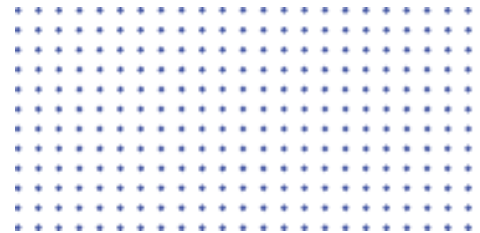
[†] P-gp: P-glykoprotein; SSRI: Selektiva serotoninåterupptagshämmare; SNRI: serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare



PERIOPERATIV HANTERING

KIRURGI OCH INGREPP

Patienter som behandlas med Dabigatran etexilate Orion och som genomgår kirurgi eller invasiva ingrepp har en förhöjd blödningsrisk. Därför kan behandlingen med Dabigatran etexilate Orion tillfälligt behöva avbrytas vid kirurgisk behandling



Clearance av dabigatran kan ta längre tid hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det måste tas hänsyn till innan eventuella ingrepp.

AKUT KIRURGI ELLER BRÅDSKANDE INGREPP

Dabigatran etexilate Orion bör sättas ut tillfälligt. Haemodialys kan avlägsna dabigatran. Utsättning av dabigatranbehandlingen utsätter patienter för den tromboemboliska risk som är knuten till deras bakomliggande sjukdom.

SUBAKUT KIRURGI/INTERVENTIONER

Dabigatran etexilate Orion bör sättas ut tillfälligt. Det kirurgiska ingreppet/interventionen bör om möjligt skjutas upp till minst 12 timmar efter senaste dosen. Om kirurgi inte kan senareläggas kan det föreligga en ökad blödningsrisk. Risken för blödning bör vägas mot hur brådskande interventionen är.

ELEKTIV KIRURGI

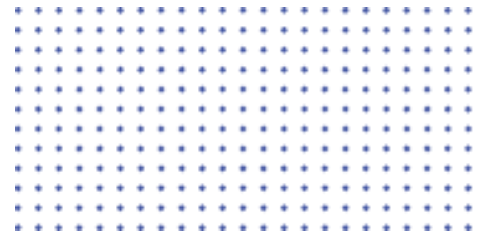
Dabigatran etexilate Orion bör om möjligt sättas ut minst 24 timmar före invasiva eller kirurgiska ingrepp.

Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos pediatrika patienter:

Njurfunktion (eGFR i ml/min/1,73m ²)	Sätt ut dabigatran före elektiv kirurgi
>80	24 timmar före
50 - 80	2 dagar före
<50	Dessa patienter har inte studerats (se avsnitt Kontraindikationer).

SPINAL ANESTESI/EPIDURAL ANESTESI/LUMBALPUNKTION

Risken för spinalt eller epiduralt hematom kan vara ökad vid traumatisk eller upprepad punktion samt vid förlängd användning av epiduralkatetrar. Efter avlägsnande av katetern bör åtminstone 2 timmar passera innan den första dosen Dabigatran etexilate Orion administreras. Täta observationer av neurologiska tecken och symtom på spinalt eller epiduralt hematom krävs för dessa patienter.



KOAGULATIONSTESTER OCH HUR DE SKA TOLKAS

Behandling med Dabigatran etexilate Orion kräver ingen klinisk rutinövervakning ^{3,4}.

Vid en misstänkt överdos, eller hos patienter som behandlas med Dabigatran etexilate Orion på akutmottagningar eller före operation, bör man utvärdera antikoaguleringsstatus.

- INR-testet är inte tillförlitligt för patienter som använder Dabigatran etexilate Orion och falskt positiva INR-stegringar har rapporterats. Därför bör INR-test inte utföras.
- Tester av antikoagulerande aktivitet såsom trombintid (TT), ecarin-koagulationstid (ECT) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) är tillgängliga för att upptäcka omfattande dabigatranaktivitet.
- Dabigatran-relaterad antikoagulering kan bedömas med ECT eller TT. Eftersom trombintid (TT) är mycket känslig för dabigatran, har antikoagulerande aktivitet i kliniska prövningar med pediatrika patienter utvärderats med utspädd trombintid (dTT). Detta är även den föredragna metoden.
- Tröskelvärde för koagulationstest vid dalgång för pediatrika patienter som kan vara associerade med en ökad risk för blödning är inte kända.

Tidpunkt för mätning: Parametrar för antikoagulation påverkas av den tidpunkt då blodprovet togs i förhållande till när den senaste dosen gavs. Ett blodprov som tagits 2 timmar efter intag av Dabigatran etexilate Orion (-högsta nivå) kommer att ge ett annat (högre) resultat i alla koagulationstester jämfört med ett blodprov som tagits 10-16 timmar (lägsta nivå) efter intag av samma dos.

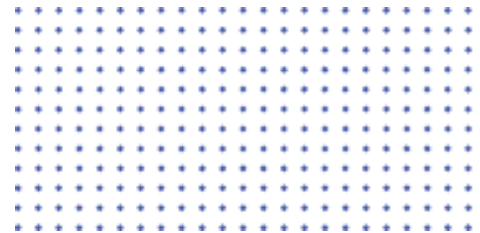


ÖVERDOSERING^{2,3}

Omfattande antikoagulation kan kräva behandlingsavbrott av Dabigatran etexilate Orion. Eftersom dabigatran huvudsakligen utsöndras via njurarna måste adekvat diures upprätthållas. Eftersom proteinbindningsgraden är låg kan dabigatran dialyseras; från de kliniska studierna hos vuxna finns begränsad klinisk erfarenhet som visar användbarheten av detta tillvägagångssätt. Överdoser av Dabigatran etexilate Orion kan leda till blödning. Om blödningssymptom uppträder måste behandlingen med Dabigatran etexilate Orion sättas ut och orsaken till blödningen undersökas (se avsnittet om Hantering av blödningssymptom). Allmänna stödåtgärder såsom oralt givet aktivt kol kan övervägas för att minska absorptionen av dabigatran.



HANTERING AV BLÖDNINGSSYMTOM^{1,2,5}



Effekt och säkerhet för det specifikt reverserande läkemedlet (idarucizumab) har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

Beroende på den kliniska situationen bör lämplig stödjande behandling, såsom kirurgisk hemostas och volymersättning vidtas.



DABIGATRAN ETEXILATE ORION PATIENTINFORMATIONSKORT OCH RÅDGIVNING

Ett patientinformationskort tillhandahålls till din patient i förpackningen med Dabigatran etexilate Orion. Patienten eller vårdaren av en pediatrik patient skall instrueras att alltid bära med sig patientinformationskortet och att det skall uppvisas vid kontakter med sjukvården. Patienten eller vårdaren av en pediatrik patient skall informeras om vikten av att följa ordinationen och om vilka symtom eller tecken som tyder på blödning och i vilka fall vård ska uppsökas.



RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA BIVERKNINGAR

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till
Orion Pharma AB
tel.: 08-623 64 40
e-post: medinfo@orionpharma.com

Om en misstänkt biverkning skulle uppkomma ber vi dig rapportera den till
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se



REFERENSER

1. Dabigatran etexilate Orion Produktresumé.
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.