**Guide til reduktion af lægemiddel- og brugsrisici - Sundhedspersonale**

Se også produktresuméet/indlægssedlen dabigatranetexilat

**Dabigatran-etexilat STADA 75 mg**

**Dabigatran-etexilat STADA 110 mg**

**Dabigatran-etexilat STADA 150 mg**

**Dabigatran-etexilat STADA Nordic 75 mg**

**Dabigatran-etexilat STADA Nordic 110 mg**

**Dabigatran-etexilat STADA Nordic 150 mg**

**Anbefalingerne vedrører kun denne indikation:**

* Behandling af venøse tromboemboliske hændelser (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos **BØRN OG UNGE** fra fødsel til under 18 år.

I denne vejledning anvendes udtrykket "kapsel" i stedet for udtrykket "hård kapsel", når den farmaceutiske doseringsform nævnes for klarhedens skyld.

**Denne vejledning indeholder anbefalinger til at reducere risikoen for blødning hos børn og unge ved anvendelsen af dabigatranetexilat**

**Indholdsfortegnelse**

[Indikationer 3](#_TOC_250005)

[Kontraindikationer 3](#_TOC_250004)

Dosering 4

Særlige patientgrupper med

potentielt øget risiko for blødning 6

[Perioperativ behandling 7](#_TOC_250003)

Koagulationstest og deres tolkning8

Overdosis 8

Håndtering af blødningskomplikationer 8

[Patientkort og patientrådgivning](#_TOC_250001) 8

Indberetning af bivirkninger 9

[Referencer](#_TOC_250000) 10

**Følg venligst disse sikkerhedsinstruktioner ud over godkendt produktresume 1**

**Indikationer**

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

**Kontraindikationer**

• Overfølsomhed over for det aktive stof eller andre indholdsstoffer

• eGFR < 50 ml/min/1,73 m2

• Akut, klinisk relevant blødning

• Læsioner eller kliniske situationer, der betragtes som en væsentlig risikofaktor for større blødninger. Det kan f.eks. være:

− akut eller nylig gastrointestinal ulceration

− ondartede neoplasmer med høj risiko for blødning

− nylige hjerne- eller rygmarvsskader

− nylig operation i hjernen, rygmarven eller øjnene

− nylig intrakraniel blødning

− kendte eller mistænkte varicer i spiserøret

− arteriovenøse malformationer

− vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter

• Samtidig brug af andre antikoagulantia, f.eks.

− ufraktionerede hepariner (UFH)

− hepariner med lav molekylvægt (enoxaparin, dalteparin osv.)

− Heparinderivater (fondaparinux, etc.)

− orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.), undtagen under særlige omstændigheder. Disse omfatter ændring af antikoagulationsbehandling, eller når ufraktioneret heparin gives i doser, der er nødvendige for at opretholde patency af et centralt venøst eller arterielt kateter.

• Nedsat leverfunktion eller leversygdom, der sandsynligvis vil påvirke overlevelsen

• Samtidig behandling med følgende potente P-glycoproteinhæmmere: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron og kombinationsprodukter af glecaprevir/pibrentasvir

• Patienter med kunstige hjerteklapper, der kræver antikoagulantia behandling

**Dosering1**

Til behandling af VTE hos børn og unge bør behandlingen påbegyndes efter mindst 5 dages behandling med et parenteralt antikoagulantia. For at forhindre recidiverende VTE bør behandlingen påbegyndes efter den foregående behandling.

Når der skiftes mellem administrationsmåder, kan det være nødvendigt at ændre den ordinerede dosis, da de forskellige administrationsformer kan have forskellige nominelle doser for samme vægt og alder af barnet. Afhængigt af barnets vægt og alder skal dosis ordineres i henhold til den relevante doseringstabel for den respektive administrationsform.

**Dabigatranetexilat bør tages to gange dagligt:** en dosis om morgenen og en dosis om aftenen på omtrent samme tidspunkt hver dag. Doseringsintervallet bør være 12 timer, hvis det er muligt.

**Dabigatranetexilat 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsler**

Dabigatranetexilat kapsler kan anvendes til børn i alderen 8 år og ældre og unge, der er i stand til at sluge kapslerne hele. Den anbefalede dosis afhænger af patientens legemsvægt og alder og er vist i tabel 1.

Efterhånden som behandlingen skrider frem, bør dosis justeres i henhold til legemsvægt og alder. Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for vægt- og alderskombinationer, der ikke er anført i doseringstabellen

**Tabel 1: Enkeltdoser og samlede daglige doser i milligram (mg) efter legemsvægt i kg og patientens alder i år**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kombinationer af kropsvægt / alder** | **Enkeltdosis i mg** | **Samlet daglig dosis i mg** |
| **Kropsvægt 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 |

Enkeltdoser, der kræver en kombination af mere end én kapsel:

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

260 mg: en 110 mg og en 150 mg kapsel eller en 110 mg og to 75 mg kapsler

220 mg: to 110 mg kapsler

185 mg: en 75 mg og en 110 mg kapsel

150 mg: en 150 mg kapsel eller to 75 mg kapsler

For pædiatriske patienter under 8 år eller ældre patienter, som har synkebesvær eller ikke ved, hvordan de skal synke, findes der andre alderssvarende doseringsformer til behandling på markedet.

**Varighed af brug**

Behandlingens varighed bør justeres individuelt efter estimering af forholdet mellem fordele og risici.

**Anbefaling til kontrol af nyrefunktionen**

• Før behandling med dabigatranetexilat påbegyndes, skal den estimerede glomerulære filtreringshastighed (eGFR) estimeres ved hjælp af Schwartz-formlen (den metode som anvendes til kreatininbestemmelse skal kontrolleres med lokalt laboratorium).

• Hos børn og unge med en eGFR < 50 ml/min/1,73 m2 er behandling med dabigatranetexilat kontraindiceret (se afsnittet Kontraindikationer).

• Patienter med en eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m2 bør behandles med den passende dosis i henhold til doseringstabellen ovenfor (se tabel 1).

**Behandlingsskifte**

*Fra dabigatranetexilat til parenteral antikoagulant*

Det anbefales at vente 12 timer efter den sidste dosis, før der skiftes fra dabigatranetexilat til parenteralt antikoagulantia.

*Fra et parenteralt antikoagulant til dabigatranetexilat*

Parenteral antikoagulation bør seponeres, og dabigatranetexilat bør gives 0 til 2 timer før næste planlagte brug af det alternative lægemiddel eller med igangværende behandling (f.eks. intravenøs behandling med ufraktioneret heparin [UFH]) på seponeringstidspunktet.

*Fra dabigatranetexilat til vitamin K-antagonister (VKA)*

Behandling med VKA bør påbegyndes 3 dage før seponering af dabigatranetexilat.

Da dabigatranetexilat kan påvirke INR-værdierne (International Normalised Ratio), er effekten af vitamin K-antagonisten i INR-testen tidligst tydelig to dage efter seponering af dabigatranetexilatbehandlingen. Indtil da skal INR-værdier fortolkes med forsigtighed.

*Fra VKA til Dabigatranetexilat*

Behandling med VKA bør seponeres. Dabigatranetexilat kan anvendes, så snart INR-værdien er < 2,0.

**Indgivelsesmåde**

**Dabigatranetexilat 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsler**

Dabigatranetexilat kapsler er beregnet til oral brug.

• Kapsler kan tages med eller uden måltider. Dabigatranetexilat kapslen skal synkes hel med et glas vand for at lette passagen til maven.

• Du må ikke knække eller tygge kapslerne eller tømme kapslens indhold, da dette kan øge risikoen for blødning.

**Særlige patientgrupper med potentielt øget risiko for blødning**

Hos patienter med øget risiko for blødning (se tabel 2) anbefales tæt monitorering for tegn på blødning eller anæmi, især når der er flere risikofaktorer. Hvis der er et uforklarligt fald i hæmoglobin og/eller hæmatokrit eller blodtryk, skal det føre til udredning af en blødningskilde. Hvis der opstår klinisk relevant blødning, skal behandlingen seponeres. For mere information, se afsnittet "Koagulationstest og deres fortolkning".

Virkningen og sikkerheden af den specifikke modgift (idarucizumab) er ikke klarlagt hos børn og unge. Dabigatran kan elimineres ved hæmodialyse.

**Tabel 2: Faktorer, der kan øge risikoen for blødning**

|  |  |
| --- | --- |
| Faktorer, der øger plasmaniveauerne af dabigatran | • Stærke P-glycoproteinhæmmere (se afsnittet kontraindikationer)• Samtidig behandling med milde til moderate P-glycoproteinhæmmere (f.eks. amiodaron, verapamil, quinidin og ticagrelor) |
| Farmakodynamiske interaktioner | Acetylsalicylsyre og andre trombocythæmmende lægemidler såsom clopidogrel• NSAID†• SSRI'er eller SNRI'er†• Andre lægemidler, der kan interferere med hæmostase |
| Sygdomme/indgreb med særlig risiko for blødning | * Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser

• Trombocytopeni eller funktionelle blodpladedefekter• Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks• Nylig biopsi eller nyligt alvorligt traume• Bakteriel endokarditis |

† NSAID'er: ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler; SSRI'er: Selektive serotonin genoptagelseshæmmere; SNRI: Serotonin-noradrenalin reuptake hæmmere

**Perioperativ behandling**

**Kirurgiske og invasive indgreb**

Patienter, der gennemgår operation eller invasive procedurer, har en øget risiko for blødning. Derfor kan midlertidig seponering af dabigatranetexilat være nødvendigt.

Clearance af dabigatran kan tage længere tid hos patienter med nyreinsufficiens. Dette bør altid tages i betragtning, inden eventuelle indgreb.

**Nødoperationer eller hasteprocedurer**

Dabigatranetexilat bør midlertidigt seponeres. Dabigatran kan elimineres ved hæmodialyse. Ved seponering af behandlingen med dabigatran udsættes patienterne for den trombotiske risiko for deres underliggende sygdom.

**Subakutte kirurgiske procedurer / operationer**

Dabigatranetexilat bør midlertidigt seponeres. Hvis det er muligt, skal kirurgi udføres tidligst 12 timer efter den sidste dosis. Hvis proceduren ikke kan udskydes, kan der være en øget risiko for blødning. Risikoen for blødning og procedurens hastende karakter bør afvejes mod hinanden.

**Elektive operationer**

Dabigatranetexilat bør seponeres mindst 24 timer før et invasivt eller kirurgisk indgreb, hvis det er muligt. Hos patienter med en højere risiko for blødning eller ved større procedurer, der kræver fuldstændig hæmostase, kan det være nødvendigt at afbryde brugen af dabigatranetexilat 2 til 4 dage før proceduren.

Regler for seponering før invasive eller kirurgiske procedurer hos børn og unge:

|  |  |
| --- | --- |
| Nyrefunktion(eGFR i ml/min/1,73 m2) | Seponering af Dabigatran før elektiv kirurgi |
| > 80 | 24 timer før |
| 50–80 | 2 dage før |
| < 50 | Disse patienter er ikke undersøgt i studier (se afsnittet Kontraindikationer). |

**Spinalanæstesi / epiduralbedøvelse / lumbalpunktur**

Risikoen for spinal eller epidural hæmatomer kan øges ved traumatisk eller gentagen punktering og ved langvarig brug af epidurale katetre. Efter fjernelse af et kateter skal der opretholdes et interval på mindst 2 timer, indtil den første dosis dabigatranetexilat tages. Hos disse patienter kræves hyppig kontrol af neurologiske tegn og symptomer på spinal eller epidural hæmatomer.

**Koagulationstest og deres tolkning**

Behandling med dabigatranetexilat kræver generelt ikke rutinemæssig overvågning.3.4 Bestemmelse af dabigatran-relateret antikoagulant kan være nyttig til påvisning af overdreven eksponering for dabigatran ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer.

• Hos patienter, der får dabigatranetexilat, er målingen af INR upålidelig, og der er rapporter om falsk-positive forhøjede INR-værdier. Derfor bør INR-værdier ikke måles.

• Bestemmelse af trombintid i fortyndede plasmaprøver (dTT), ecarinkoagulationstid (ECT) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) kan være nyttige, men resultaterne skal fortolkes med forsigtighed på grund af variabilitet mellem testene.

**Bestemmelsestidspunkt:** Koagulationsparametre afhænger af tidspunktet for blodprøvetagning og tidspunktet for den sidste dosis. En blodprøve taget 2 timer efter indtagelse af dabigatranetexilat (~peak) vil give forskellige (højere) resultater i alle koagulationstest end en blodprøve taget 10-16 timer (dalværdi) efter administration af samme dosis.

**Overdosis2,3**

Hvis der er mistanke om en overdosis, kan udførelse af koagulationstest hjælpe med at vurdere risikoen for blødning. Overdreven forbrug af antikoagulering kan betyde, at behandlingen med dabigatranetexilat skal seponeres. Da dabigatran overvejende udskilles renalt, skal der sikres tilstrækkelig diurese. På grund af den lave plasmabinding er dabigatran dialyserbar; Der er begrænset klinisk erfaring, der viser fordelene ved denne tilgang i kliniske forsøg. Overdosering af dabigatranetexilat kan forårsage blødning. I tilfælde af hæmoragiske komplikationer skal behandlingen afbrydes, og kilden til blødningen bestemmes (se afsnittet Behandling af blødningskomplikationer).

**Behandling af blødningskomplikationer1,2,5**

Virkningen og sikkerheden af den specifikke modgift (idarucizumab) er ikke klarlagt hos børn og unge. Dabigatran kan elimineres ved hæmodialyse.

Afhængigt af den kliniske situation bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase eller udskiftning af blodvolumen, initieres.

**Patientkort og patientrådgivning**

Patienten får udleveret et patientkort til sikker brug sammen med hver pakning med dabigatranetexilat. En pædiatrisk patient eller patients omsorgsperson skal instrueres i altid at have patientkortet på sig og forevise det for sundhedspersonalet før hver behandling. Patientkortet skal drøftes med en pædiatrisk patient eller patients omsorgsperson. Især skal patienten eller omsorgspersonen instrueres om tegn på blødning og omstændighederne ved at konsultere en læge.

**Indberetning af bivirkninger**

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse er af stor betydning. Det muliggør løbende overvågning af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet. Sundhedspersonale anmodes om at indberette ethvert mistænkt tilfælde af en bivirkning på lægemiddelstyrelsens hjemmeside https://blanket.meldenbivirkning.dk/

**Referencer**

1. Dabigatranetexilat STADA Nordic 75 mg, 110 mg, 150 mg & Dabigatranetexilat STADA 75 mg, 110 mg, 150 mg Produktresumé

2. van Ryn J et al. Tromb Haemost 2010; 103: 1116–1127

3. Liesenfeld KH 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

Kontakt lægemiddelvirksomheden (se produktresumé og indlægsseddel) for yderligere oplysninger.

Senest opdateret: juli 2023