

FORSKRIVNINGSGVEILEDNING FOR SIKKER BRUK AV PRADAXA (dabigatraneteksilat)

Oppdatert november 2017

Versjon 19

Anbefalingene i denne forskrivningsveiledningen gjelder bare bruk av PRADAXA for indikasjonene

- hjerneslagprofylakse hos voksne atrieflimmerpasienter
- behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebygging av residiverende DVT og LE hos voksne

Denne veiledningen gir anbefalinger i riktig bruk av PRADAXA for å minimere risikoen for blødninger.

Innhold

- Rapportering av bivirkninger
- Indikasjoner
- Kontraindikasjoner
- Dosering
- Spesielle pasientgrupper med potensielt høyere blødningsrisiko
- Peroperativ håndtering
- Fortolkning av koagulasjonstester
- Overdosering
- Håndtering av blødningskomplikasjoner

Denne forskrivningsveiledningen erstatter ikke godkjent preparat-omtale for PRADAXA¹.

Viktig informasjon ved forskrivning av PRADAXA

Alle pasienter som forskrives PRADAXA skal få grundig informasjon. Spesielt bør pasienten opplyses om:

- Tegn og symptomer på blødning og når de skal søke hjelp hos helsepersonell
- Viktigheten av å etterleve behandlingen
- Behovet for alltid å ha med seg pasientkortet som finnes i pakningen
- Behovet for å informere helsepersonell om at de tar PRADAXA hvis de trenger kirurgi eller invasive prosedyrer

Oppdatert preparatomtale finnes tilgjengelig på www.legemiddelverket.no/legemiddelsok og på www.pradaxa.no.

Rapportering av bivirkninger

Mistenkte bivirkninger bør rapporteres til RELIS i din helseregion.

Meldeskjema for bivirkninger finnes på www.relis.no/meldeskjema eller www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Indikasjoner

- Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller TIA (transient ischemic attack), alder ≥ 75 år, hjertesvikt (NYHA klasse \geq II), diabetes, hypertensjon.
- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne.

Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstand som anses å være en signifikant risikofaktor for større blødninger. Dette kan inkludere:
 - pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår
 - maligne svulster med høy blødningsrisiko
 - nylig oppstått hjerne- eller spinalskade
 - nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne
 - nylig oppstått intrakraniell blødning
 - kjent eller mistanke om øsofageale varicer
 - arteriovenøse malformasjoner
 - vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som
 - ufraksjonert heparin (UFH)
 - lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.)
 - heparinderivat (fondaparinuks osv.)
 - orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apiksaban osv.), unntatt i spesielle situasjoner. Dette omfatter bytte av antikoagulasjonsbehandling, når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent eller når UFH gis under kateterablasjon for atrieflimmer.
- Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itraconazol og dronedaron
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling

Dosering¹

	Doseringsanbefaling
Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer	300 mg PRADAXA tatt som én kapsel å 150 mg to ganger daglig
Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)	300 mg PRADAXA tatt som én kapsel å 150 mg to ganger daglig etter behandling med et parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager

Dosereduksjon

	Doseringsanbefaling
Dosereduksjon anbefales	
Pasienter ≥ 80 år	Daglig dose på 220 mg PRADAXA tatt som én kapsel å 110 mg to ganger daglig
Pasienter som samtidig bruker verapamil	
Dosereduksjon bør vurderes	
Pasienter 75-80 år	
Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min)	Daglig dose med PRADAXA 300 mg eller 220 mg basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning
Pasienter med gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom	
Andre pasienter med økt blødningsrisiko	

Behandlingsvarighet

Indikasjon	Behandlingsvarighet
Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer	Behandlingen bør fortsette som langtidsbehandling.
DVT/LE	Behandlingsvarighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f. eks. nylig kirurgisk inngrep, traume, immobilisering) og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Anbefalinger for måling av nyrefunksjonen hos alle pasienter

- Før behandling med PRADAXA startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne CrCL (ved bruk av Cockcroft-Gault* metoden) for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min).
- Nyrefunksjonen må også undersøkes ved mistanke om reduksjon i nyrefunksjonen under behandlingen (f.eks. hypovolemi, dehydrering og ved samtidig bruk av enkelte legemidler).
- Hos pasienter > 75 år og hos pasienter med nysesvikt bør nyrefunksjonen undersøkes minst én gang i året.

*Cockcroft-Gault formelen:

- For kreatinin i mg/dl:
$$\frac{(140 - \text{alder (år)}) \times \text{vekt (kg)} \times 0,85 \text{ hvis kvinne}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}}$$
- For kreatinin i $\mu\text{mol/l}$:
$$\frac{1,23 \times (140 - \text{alder (år)}) \times \text{vekt (kg)} \times 0,85 \text{ hvis kvinne}}{\text{serumkreatinin (\mu mol/l)}}$$

Bytte

Fra PRADAXA til parenteralt antikoagulantium

Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte fra PRADAXA til et parenteralt antikoagulantium.

Fra parenteralt antikoagulantium til PRADAXA

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og PRADAXA bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)).

Fra PRADAXA til warfarin

Tidspunktet for start av warfarin basert på CrCl bør tilpasses på følgende måte:

- CrCl \geq 50 ml/min, warfarin bør startes 3 dager før seponering av PRADAXA
- CrCl \geq 30 - <50 ml/min, warfarin bør startes 2 dager før seponering av PRADAXA

Siden PRADAXA kan påvirke Internasjonal Normalisert Ratio (INR), vil INR bedre reflektere effekt av warfarin først etter at PRADAXA har vært seponert i minst 2 dager. Inntil da bør INR tydes med forsiktighet.

Fra warfarin til PRADAXA

Warfarin bør seponeres og PRADAXA kan tas når INR er < 2.0.

Konvertering av atrieflimmer

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som behandles for forebygging av slag og systemisk embolisme, kan fortsette med PRADAXA i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering.

Kateeterablasjon for atrieflimmer (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer)

Kateeterablasjon kan utføres hos pasienter som får 150 mg PRADAXA to ganger daglig. Det er ikke nødvendig å seponere PRADAXA.

Det er ingen tilgjengelige data for behandling med 110 mg PRADAXA to ganger daglig.

Perkutan koronar intervensjon (PCI) med stenting

(Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer)

Pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som får utført PCI med stenting, kan behandles med PRADAXA i kombinasjon med platehemmere etter at hemostase er oppnådd.

Administrasjonsmåte

PRADAXA er til oral bruk.

- Kapslene kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å lette levering til magen.
- Kapslene skal ikke knuses, tygges eller innholdet tømmes ut, da dette kan gi økt blødningsrisiko.

Spesielle pasientgrupper med potensielt høyere blødningsrisiko

Pasienter med økt blødningsrisiko (se tabell 1) bør overvåkes nøye for tegn eller symptomer på blødning eller anemi, særlig ved flere risikofaktorer. Uforklarlig fall i hemoglobin, hematokrit og/eller blodtrykk bør lede til undersøkelser for å avdekke et eventuelt blødningsfokus. Dosejusteringer kan gjøres individuelt basert på en avveining av fordeler og ulemper hos den enkelte pasient (se over). Koagulasjonstest (se Fortolkning av koagulasjonstester) kan være til hjelp for identifisering av pasienter med økt blødningsrisiko grunnet for stor dabigatraneksponering. Hvis overdreven dabigatraneksponering blir oppdaget hos pasienter med høy blødningsrisiko anbefales en redusert daglig dose på 220 mg gitt som 110 mg to ganger daglig.

Ved klinisk relevant blødning bør behandling avbrytes.

For situasjoner med livstruende eller ukontrollert blødning, når rask reversering av dabigatrans antikoagulasjonseffekt er påkrevet, er det spesifikke reverserende midlet Praxbind[®] (idarosizumab) tilgjengelig[?].

Tabell 1

Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko*

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder \geq 75 år
Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	I høy grad: <ul style="list-style-type: none">- moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/min CrCl)[†]- samtidig behandling med sterke P-gp[†]-hemmere (se kontraindikasjoner)- samtidig behandling med svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og tikagrelor) I mindre grad: <ul style="list-style-type: none">- lav kroppsvekt (< 50 kg)
Farmakodynamiske interaksjoner	<ul style="list-style-type: none">- acetylsalisyre og andre plateaggregasjons-hemmere, som f.eks. klopidoogrel- NSAID- SSRI eller SNRI[†]- andre legemidler som kan svekke hemostase
Sykdommer/prosedyrer med spesiell blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none">- medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser- trombocytopeni eller funksjonelle blodplate-defekter- øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal refluks- nylig biopsi eller større traumer- bakteriell endokarditt

*For spesielle pasientpopulasjoner som krever dosereduksjon, se Dosering

[†]CrCl: kreatininclearance; P-gp: P-glykoprotein; SSRI: Selektive serotoninreopptakshemmere; SNRI: Selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere

Peroperativ håndtering

Kirurgi og intervensjoner

Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller andre invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko ved samtidig bruk av PRADAXA. Derfor kan det være behov for midlertidig seponering av PRADAXA ved kirurgiske inngrep.

Utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og må tas i betraktning før prosedyrer.

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

PRADAXA skal avbrytes midlertidig. Dersom rask reversering av antikoagulasjonseffekten av dabigatran er påkrevet, er det spesifikke reverserende midlet Praxbind[®] (idarosizumab) for PRADAXA tilgjengelig[?].

Reversering av dabigatranbehandling utsetter pasientene for den trombotiske risikoen ved den underliggende sykdommen. Behandling med PRADAXA kan gjenopptas 24 timer etter administrering av Praxbind[®] (idarosizumab) dersom pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er etablert.

Subakutt kirurgi/intervensjoner

PRADAXA skal avbrytes midlertidig. Dersom det er mulig, bør et kirurgisk inngrep/intervensjon utsettes til minst 12 timer etter siste dose. Hvis inngrepet ikke kan utsettes, kan risikoen for blødning være økt. Denne risikoen for blødning bør avveies mot behovet for akutt intervensjon (for konvertering, se over).

Dersom det er mulig, bør PRADAXA avbrytes minst 24 timer før invasive eller kirurgiske prosedyrer. Hos pasienter med høyere blødningsrisiko, eller ved større inngrep der det kan være påkrevet med fullstendig hemostase, bør det vurderes å avbryte PRADAXA 2-4 dager før kirurgi. For seponeringsanbefalinger, se tabell 2.

Tabell 2
Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer

Nyrefunksjon (CrCl i ml/min)	Estimert halveringstid (timer)	PRADAXA bør seponeres før elektiv kirurgi	
		Høy blødningsrisiko eller større inngrep	Standard risiko
≥80	~13	2 dager før	24 timer før
≥50 - <80	~15	2-3 dager før	1-2 dager før
≥30 - <50	~18	4 dager før	2-3 dager før (>48 timer)

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunksjon

Økt risiko for spinale eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre over lengre tid. Første dose av PRADAXA bør administreres minimum to timer etter at kateteret er fjernet. Hos disse pasientene kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer på spinale eller epidurale hematomer.

Fortolkning av koagulasjonstester

Behandling med PRADAXA krever ikke rutinemessig monitorering^{3,4}.

Vurdering av antikoagulasjonsstatus kan være nyttig i spesielle tilfeller, som for eksempel ved mistanke om overdose eller hvor akutte invasive prosedyrer vurderes.

• Internasjonal Normalisert Ratio (INR)

INR er upålitelig hos pasienter behandlet med PRADAXA. Måling av INR bør derfor ikke utføres.

• Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)

aPTT gir en tilnærmet indikasjon på graden av antikoagulasjon, men er ikke egnet til nøyaktig bestemmelse av antikoagulasjonseffekten.

• Fortynnet trombintid (dTT), trombintid (TT), ecarin clotting time (ECT)

Det er en klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen av dabigatran og graden av antikoagulasjonseffekt^{1,2}. For kvantitativ bestemmelse av dabigatran plasmakonsentrasjon er det utviklet flere kalibrerte dabigatrananalyser basert på dTT⁵⁻⁸. En fortynnet TT-måling (dTT) på > 200 ng/ml dabigatran plasmakonsentrasjon før neste legemiddelinntak kan være forbundet med høyere blødningsrisiko¹. En normal dTT-måling indikerer ingen klinisk relevant antikoagulasjonseffekt av dabigatran. TT og ECT kan gi nyttig informasjon, men disse testene er ikke standardiserte.

Tabell 3

Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko. NB: I de første 2-3 dagene etter kirurgi kan aPTT være falskt forlengt.^{2,3}

Test (rett før neste dose)	
dTT (ng/ml)	> 200
ECT (x-ganger øvre normalgrense)	> 3
aPTT (x-ganger øvre normalgrense)	> 2
INR	Bør ikke utføres

Tidspunkt: Antikoagulasjonsparametre avhenger av tidspunktet blodprøven tas i forhold til tidspunktet for inntak av forrige dose legemiddel. En blodprøve tatt 2 timer etter inntak av PRADAXA (maksimumskonsentrasjon) vil gi andre (høyere) resultater for alle koagulasjonstester sammenlignet med blodprøver tatt 10-16 timer (minimumskonsentrasjon) etter inntak av samme dose.

Overdosering^{1,2}

Ved mistanke om overdosering kan koagulasjonstester være nyttige for å vurdere koagulasjonsstatus. Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av PRADAXA-behandling. Siden dabigatran hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene, må adekvat diurese opprettholdes. Siden proteinbindingen er lav kan dabigatran fjernes ved dialyse. Det finnes begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren fra kliniske utprøvinger. PRADAXA overdosering kan føre til blødning. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes (se Håndtering av blødningskomplikasjoner). Generelle støttetiltak, slik som bruk av peroralt aktivt kull kan vurderes for å redusere absorpsjonen av dabigatran.

Håndtering av blødningskomplikasjoner^{1,2,9}

I situasjoner der det er påkrevet med rask reversering av antikoagulasjonseffekten av PRADAXA (livstruende eller ukontrollert blødning eller akutt kirurgi/akutte prosedyrer), er det spesifikke reverserende midlet Praxbind[®] (idaruzumab) tilgjengelig.

Avhengig av den kliniske situasjonen bør passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon vurderes. Bruk av ferskt fullblod eller fersk frossen plasma kan vurderes. Ved trombocytopeni eller ved bruk av langtidsvirkende platehemmere bør administrering av blodplatekonsentrat også overveies.

Koagulasjonsfaktorkonsentrater (aktiverte eller ikke-aktiverte) eller rekombinant faktor VIIa kan også overveies. Kliniske data er imidlertid svært begrenset.

Referanser:

1. Pradaxa preparatomtale (SPC) www.legemiddelverket.no
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. Hemoclot[®] thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). www.clottingtesting.com
6. HemosIL[®] assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot[®] DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). <http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE[®] DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C *et al. NEJM* 2015; 373: 511-20