

FORSKRIVNINGSGVEILEDNING FOR SIKKER BRUK AV PRADAXA (dabigatraneteksilat) HOS PASIENTER SOM HAR GJENNOMGÅTT ELEKTIV TOTAL KNE- ELLER HOFTEPROTESEKIRURGI

Oppdatert november 2017

Versjon 19

Anbefalingene gitt her gjelder bare bruk av PRADAXA for indikasjonen:

Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

Denne veiledningen gir anbefalinger for bruk av PRADAXA for å minimere risikoen for blødninger og inkluderer

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

Denne forskrivningsveiledningen erstatter ikke godkjent preparatomtale¹ for PRADAXA.

Viktig informasjon ved forskrivning av PRADAXA til pasienter med gjennomgått elektiv total kne- eller hofteprotesekirurgi

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.

Indikasjon

Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

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

	Behandlingsstart på operasjonsdagen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep	Vedlikeholdsdose med oppstart på første dag etter kirurgisk inngrep	Varighet for vedlikeholdsdose
Pasienter som har gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi	én enkelt kapsel med 110 mg PRADAXA	220 mg PRADAXA én gang daglig tatt som 2 kapsler à 110 mg	10 dager
Pasienter som har gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi			28-35 dager

Viktig: For begge typer kirurgi bør start av behandlingen utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler én gang daglig.

Dosereduksjon

	Behandlingsstart på operasjonsdagen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep	Vedlikeholdsdose med oppstart på første dag etter kirurgisk inngrep	Varighet for vedlikeholdsdose
Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance, CrCL 30-50 ml/min)	én enkelt kapsel med 75 mg PRADAXA	150 mg PRADAXA én gang daglig tatt som 2 kapsler à 75 mg	10 dager (kneprotesekirurgi) eller 28-35 dager (hofteprotesekirurgi)
Pasienter som får samtidig behandling med verapamil, amiodaron, kinidin			
Pasienter som er 75 år eller eldre			

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som samtidig behandles med verapamil, bør det vurderes å redusere PRADAXA-dosen til 75 mg én gang daglig.

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).

*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 µmol/l:
$$1,23 \times \frac{(140 - \text{alder (år)}) \times \text{vekt (kg)} \times (0,85 \text{ hvis kvinne})}{\text{serumkreatinin (µmol/l)}}$$

Bytte

Fra PRADAXA til parenteralt antikoagulantium

Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra PRADAXA til et parenteralt antikoagulantium.

Fra parenteralt antikoagulantium til PRADAXA

Det parenterale antikoagulantiet 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)).

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. Koagulasjonstest (se Fortolkning av koagulasjonstester) kan være til hjelp for identifisering av pasienter med økt blødningsrisiko grunnet for stor dabigatraneksponering.

Ved klinisk relevant blødning bør behandlingen avbrytes.

For situasjoner med livstruende eller ukontrollert blødning, når rask reversering av dabigatrans antikoagulasjonseffekt er påkrevet, er det spesifikke reverserende midlet Praxbind[®] (idarusizumab) 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 (systemisk ketokonazol, ciklosporin, itraconazol og dronedaron)- 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">- acetylsalicylsyre og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopidogrel- 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 blodplatedefekter- 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[®] (idarusizumab) 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[®] (idarusizumab) 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.

Planlagt kirurgi

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
\geq 80	~13	2 dager før	24 timer før
\geq 50 - <80	~15	2-3 dager før	1-2 dager før
\geq 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 traumatisk 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 neurologiske 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, hos pasienter med blødninger 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 **dabigatran plasmakonsentrasjon > 67 ng/ml 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 forlenget^{2,3}.

Test (rett før neste dose)	
dTT (ng/ml)	> 67
ECT (x-ganger øvre normalgrense)	Ingen data*
aPTT (x-ganger øvre normalgrense)	> 1,3
INR	Bør ikke utføres

*ECT ble ikke målt hos pasienter behandlet med PRADAXA 220 mg én gang daglig for primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom etter gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

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 via 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 PRADAXA-behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes (se Håndtering av blødningskomplikasjoner). Generelle støtteiltak, 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 vurderes¹. 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