

Denne forskrivningveiledningen erstatter ikke godkjent preparatomtale for PRADAXA®.

Anbefalingene gitt her gjelder bare bruk av PRADAXA® for indikasjonen hjerneslagprofylakse hos atrieflimmerpasienter med dosering to ganger daglig.

FORSKRIVNINGS- VEILEDNING FOR SIKKER BRUK AV PRADAXA HOS ATRIEFLIMMER- PASIENTER

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

- Rapportering av bivirkninger
- Dosering
- Bytte til og fra PRADAXA®
- Spesielle pasientgrupper
- Fortolkning av koagulasjonstester
- Anbefalinger ved overdosering og blødninger

Viktig informasjon ved forskrivning av PRADAXA® til pasienter med atrieflimmer

Alle pasienter som forskrives PRADAXA® skal få utdelt et pasientkort og bli gitt 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
- Behovet for å informere helsepersonell om at de tar Pradaxa hvis de trenger kirurgi eller invasive prosedyrer

Flere pasientkort kan bestilles ved henvendelse til Boehringer Ingelheim Norge. Pasientkortet finnes også på www.pradaxa.no og kan skrives ut derfra. 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

Indikasjon¹

Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer med en eller flere av følgende risikofaktorer:

- tidligere slag, TIA (transient ischemic attack) eller systemisk emboli (SEE)
- venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon < 40 %
- symptomatisk hjertesvikt > New York Heart Association (NYHA) klasse 2
- alder ≥ 75 år
- alder ≥ 65 år og en av følgende: diabetes, koronarsykdom eller hypertensjon

Pasienter som ikke skal ha PRADAXA®¹

Atrieflimmerpasienter med mekanisk hjerteventil eller alvorlig klaffesykdom bør ikke behandles med PRADAXA®.

Fullstendig oversikt over kontraindikasjoner finnes i preparatomtalen.

Dosering¹

Anbefalt daglig dose PRADAXA® gitt som langtidsbehandling er 300 mg tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig.

Spesielle pasientgrupper som skal behandles med redusert daglig dose (220 mg tatt som én kapsel 110 mg to ganger daglig)

- Pasienter ≥ 80 år
- Pasienter som får samtidig behandling med verapamil. I dette tilfelle skal Pradaxa® og verapamil tas på samme tidspunkt.

På grunn av økt blødningsrisiko skal disse pasientgruppene behandles med 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig.

Populasjoner hvor en redusert daglig dose bør vurderes

Alle pasienter som legen vurderer har ekstra blødningsrisiko bør vurderes behandlet med redusert dose tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig. Pasientgrupper hvor redusert dose bør vurderes inkluderer, men er ikke begrenset til, følgende:

- Pasienter mellom 75-80 år bør behandles med 300 mg tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig. Eventuelt kan 220 mg tas som én kapsel à 110 mg to ganger daglig basert på en individuell vurdering av behandlende lege ved lav tromboembolisk risiko og økt blødningsrisiko.
- Hos pasienter med gastritt, øsofagitt, eller gastroøsofageal reflukssykdom, bør PRADAXA® 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig vurderes.

- For pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min) er anbefalt dosering med PRADAXA® også 300 mg tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig. For pasienter med høy blødningsrisiko bør det overveies å redusere PRADAXA® dosen til 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig. Behandling med PRADAXA® er kontraindisert hos pasienter med sterk nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min).

Bytte fra warfarin til PRADAXA®

Warfarin seponeres og PRADAXA tas når INR er < 2.0.

Bytte fra PRADAXA® til warfarin

CrCL≥50 ml/min, warfarin kan startes 3 dager før seponering av PRADAXA®.

CrCL≥30 ml/min, warfarin kan startes 2 dager før seponering av PRADAXA®.

Spesielle pasientgrupper med potensielt høyere blødningsrisiko¹

I likhet med alle antitrombotika bør PRADAXA® brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko (tabell 1). Nøye klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) bør utføres hos disse pasientene og dosejusteringer kan gjøres basert på en avveining av fordeler og ulemper hos den enkelte. Koagulasjonstest kan være til hjelp for identifisering av pasienter med økt blødningsrisiko grunnet for stor dabigatraneksponering. I de tilfellene hvor overdreven dabigatraneksponering blir oppdaget hos pasienter med høy blødningsrisiko er redusert daglig dose (220 mg gitt som 110 mg to ganger daglig) anbefalt. Ved klinisk relevant blødning bør behandling avbrytes. Ved PRADAXA®-behandling kan blødning oppstå hvor som helst i kroppen. Uforklarlig fall i hemoglobin, hematokrit og/eller blodtrykk bør lede til undersøkelser for å avdekke et eventuelt blødningsfokus.

Tabell 1 gir oversikt over risikofaktorer for blødning som er nevnt spesielt i preparatomtalen.

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥75 år
Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	I <u>høy grad</u> :
	• moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/min CrCL) • samtidig behandling med P-gp hemmere
I <u>mindre grad</u> :	
• lav kroppsvekt (< 50 kg)	
Farmakodynamiske interaksjoner	• ASA • NSAID • klopido-grel
Sykdommer/ prosedyrer med spesiell blødningsrisiko	• medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser • trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter • aktiv ulcerøs GI sykdom • nylig GI blødning • nylig biopsi eller større traumer • nylig intrakraniell blødning • kirurgiske inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne • bakteriell endokarditt

CrCL: kreatininclearance; P-gp: P-glycoprotein

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.

Tabell 2 oppsummerer anbefalinger for midlertidig seponering av behandling før invasive eller kirurgiske prosedyrer.

Nyrefunksjon (CrCL i ml/min)	Estimert halveringstid (timer)	Dabigatran 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)

Hvis akutt intervensjon er påkrevet bør PRADAXA® seponeres midlertidig. Kirurgisk inngrep bør hvis mulig, utsettes minst 12 timer etter siste dose. Hvis inngrepet ikke kan utsettes vil blødningsrisikoen kunne være økt, og dette må avveies mot behovet for akutt intervensjon.

Fortolkning av koagulasjonstester*1,2

Det er ikke nødvendig med rutinemessig monitorering av koagulasjonsaktiviteten hos pasienter som behandles med PRADAXA®, men vurdering av antikoagulasjonsstatusen kan være nyttig i spesielle tilfeller, som for eksempel ved mistanke om overdose, hos pasienter med blødninger eller hvor akutte invasive prosedyrer vurderes. Det er en sterk korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen av dabigatran og graden av antikoagulasjonseffekt, men dette reflekteres i svært ulik grad ved de forskjellige antikoagulasjonstestene. Protrombintid (INR) har ikke tilstrekkelig sensitivitet for terapeutiske konsentrasjoner av dabigatran og kan ikke anbefales som monitoreringstest. Følgende tester gir informasjon om blødningsrisiko:

Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)

aPTT test er lett tilgjengelig på de fleste laboratorier og kan være nyttig for å kunne fastslå for høy antikoagulerende aktivitet. Testen har likevel begrenset sensitivitet og er ikke egnet for nøyaktig kvantifisering, spesielt ved høye plasmakonsentrasjoner av dabigatran. Høye aPTT verdier bør tolkes med forsiktighet Ved behov bør mer sensitive kvantitative tester slik som kalibrert, fortynnet trombotest (dTT) utføres.

Anbefalinger ved overdosering og blødninger^{1,2}

Høyere doser PRADAXA® enn anbefalt utsetter pasienten for økt blødningsrisiko.

Ved mistanke om overdosering kan koagulasjonstester være nyttige for å vurdere blødningsrisikoen (se over). Overdreven antikoagulasjon kan kreve midlertidig seponering av PRADAXA®. Det finnes ikke noe antidot til dabigatran. V ed blødningskomplikasjoner må behandlingen med PRADAXA® avbrytes og årsaken til blødningen undersøkes. Siden dabigatran hovedsakelig utskilles via nyrene, må adekvat diurese opprettholdes. Passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon bør vurderes.

Siden proteinbindingen er lav kan dabigatran fjernes ved dialyse. Det finnes begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren fra kliniske utprøvinger.

Anbefalingene gitt her gjelder bare bruk av PRADAXA® for indikasjonen hjerneslagprofylakse hos atrieflimmerpasienter med dosering to ganger daglig.

Referanser:

1. Pradaxa® preparatomtale (SPC) 01.08.2011.
2. van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103:1116–1127.

Godkjent av Statens Legemiddelverk 05.09.11