

Denna förskrivarguide ersätter inte produktresumén för PRADAXA® (SmPC)¹.

De rekommendationer som ges i den här informationen till förskrivare beskriver endast hur PRADAXA® ska användas vid primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom vid ortopedisk kirurgi med dosering en gång per dag

PRADAXA® (dabigatranetexilat) – FÖRSKRIVARGUIDE

Om profylax mot venös tromboembolisk sjukdom

UPPDATERAD AUGUSTI 2018



PC-SE-100062



I denna vägledning ges rekommendationer för hur PRADAXA® ska användas för att minimera blödningsrisken.

- Indikation
- Kontraindikationer
- Perioperativ hantering
- Dosering
- Särskilda patientgrupper med potentiellt högre risk för blödning
- Koagulationstester och hur de ska tolkas
- Överdoser
- Hantering av blödningskomplikationer
- PRADAXA® Patientinformationskort och rådgivning



Indikationer

Primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom hos vuxna patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft eller knäled (pVTEp).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Svår njurfunktionsnedsättning (CrCl <30 ml/min)
- Pågående kliniskt signifikant blödning
- Skada eller tillstånd som anses vara en betydande riskfaktor för blödning. Detta kan innefatta:
 - pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen
 - förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk
 - nyliga hjärn- eller ryggradsskador
 - nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi
 - nyligen genomgången intrakraniell blödning
 - kända eller misstänkta esofagusvaricer
 - arteriovenösa missbildningar
 - vasculära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vasculära missbildningar
- Samtidig användning av annat antikoagulantium, till exempel:
 - ofraktionerat heparin (UFH)
 - lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc)
 - heparinderivat (fondaparinux etc)
 - orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban etc) såvida det inte specifikt handlar om övergång 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 överlevnaden
- Samtidig systemisk behandling med följande starka P-gp-hämmare: ketokonazol, ciklosporin, itraconazol och dronedaron
- Patienter med mekanisk hjärtklaffprotes som fordrar anti-koagulationsbehandling

Dosering¹

| | Behandling initieras på operationsdagen 1–4 timmar efter avslutad operation | Underhållsdos med början första dagen efter operation | Behandlingstid med underhållsdos |
|---|---|---|----------------------------------|
| Patienter som genomgått elektiv total protesoperation i knäled | 1 kapsel PRADAXA® å 110 mg | 220 mg PRADAXA® en gång per dag, taget som 2 kapslar å 110 mg | 10 dagar |
| Patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höftled | | | 28–35 dagar |

Observera: Vid inadekvat hemostas i den postoperativa fasen ska initieringen av behandlingen skjutas upp. Om behandlingen inte startar under operationsdagen ska behandlingen initieras med 2 kapslar en gång per dag.

Dossänkning

| | Behandling initieras på operationsdagen 1–4 timmar efter avslutad operation | Underhållsdos med början första dagen efter operation | Behandlingstid med underhållsdos |
|---|---|--|---|
| Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance [CrCl] 30–50 ml/min) | 1 kapsel PRADAXA® å 75 mg | 150 mg PRADAXA® en gång per dag, taget som 2 kapslar å 75 mg | 10 dagar (vid protesoperation i knäled) eller 28–35 dagar (vid protesoperation i höftled) |
| Patienter som samtidigt använder verapamil, amiodaron, kinidin | | | |
| Patienter som är 75 år eller äldre | | | |

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och samtidig behandling med PRADAXA® och verapamil, bör en dossänkning till 75 mg en gång per dag, övervägas

Rekommendation för mätning av njurfunktionen i alla patientgrupper

- Innan behandlingen med PRADAXA® påbörjas bör njurfunktionen bedömas med hjälp av beräknat kreatininclearance (CrCl) enligt Cockcroft-Gault-metoden* för att exkludera patienter med allvarig njurfunktionsnedsättning (det vill säga kreatininclearance < 30 ml/min).
- Njurfunktionen bör också bedömas vid misstanke om minskande njurfunktion under behandlingen (vid exempelvis hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

*Cockcroft-Gaults formel:

För kreatinin i mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{ålder} [\text{år}]) \times \text{vikt} [\text{kg}] (\times 0,85 \text{ för kvinnor})}{(72 \times \text{serumkreatinin} [\text{mg/dl}])}$$

För kreatinin i µmol/l:

$$1,23 \times \frac{(140 - \text{ålder} [\text{år}]) \times \text{vikt} [\text{kg}] (\times 0,85 \text{ för kvinnor})}{\text{serumkreatinin} [\mu\text{mol/l}]}$$

Övergång mellan behandlingar

Från PRADAXA® till parenterala antikoagulantia

Efter den sista dosen PRADAXA® rekommenderas att vänta 24 timmar före byte till ett parenteralt antikoagulantium.

Från parenterala antikoagulantia till PRADAXA®

Avbryt behandlingen med parenteral antikoagulantia och påbörja behandling med PRADAXA® 0–2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid behandlingsavslut för kontinuerlig behandling (till exempel intravenöst ofraktionerat heparin (UFH)).

Administrerings sätt

PRADAXA® är avsett för oral användning.

- PRADAXA® kan tas med eller utan mat. Kapslarna ska sväljas hela med ett glas vatten, för att underlätta transport till magsäcken.
- Kapseln ska inte krossas, tuggas eller tömmas på korn eftersom det kan öka risken för blödning.

Särskilda patientgrupper med ökad risk för blödning

Patienter som har en ökad blödningsrisk (se tabell 1) ska övervakas noga beträffande symtom på blödning eller anemi, speciellt vid kombinerade riskfaktorer. Om hemoglobin- och/eller hematokritvärdet oförklarligt minskar eller om blodtrycket sjunker bör man lokalisera eventuell blödning. Med ett koagulationstest (se avsnittet om koagulationstester och hur de ska tolkas) kan man identifiera patienter med ökad blödningsrisk som orsakats av för hög exponering av dabigatran. Om en kliniskt relevant blödning uppstår bör behandlingen avbrytas. Det finns ett specifikt reverserande läkemedel (PRAXBIND[®], idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av Pradaxas antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning.⁹

Tabell 1: Riskfaktorer som kan öka blödningsrisken*

| | |
|--|--|
| Farmakodynamiska och -kinetiska faktorer | Ålder ≥ 75 år |
| Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran | Betydande: <ul style="list-style-type: none"> Måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL 30–50 ml/min)[†] Samtidig administrering med starka P-gp-hämmare† (systemisk ketokonazol, ciklosporin, itraconazol och dronedaron) Samtidig administrering med svaga till måttliga P-gp-hämmare (f.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor) Måttliga: <ul style="list-style-type: none"> Låg kroppsvikt (<50 kg) |
| Farmakodynamiska interaktioner | <ul style="list-style-type: none"> Acetylsalicylsyra och andra trombocyt-aggregationshämmare såsom klopidogrel NSAID SSRI eller SNRI[†] Andra läkemedel som kan påverka hemostasen |
| Sjukdomar/ingrepp som innebär särskild risk för blödning | <ul style="list-style-type: none"> Medfödda eller förvärvade koagulationsrubningar Trombocytopeni eller funktionella trombocytdefekter Esofagit, gastrit och gastroesofagal reflux Nyligen genomförd biopsi eller större trauma Bakteriell endokardit |

* För särskilda patientgrupper som kräver reducerad dosering se avsnittet "Dosering".

† CrCl: Kreatinin-clearance; P-gp: P-glykoprotein; SSRI: Selektiva serotoninupptagshämmare; SNRI: serotonin-noradrenalin-återupptagshämmare

Perioperativ hantering

Kirurgi och ingrepp

Patienter som behandlas med PRADAXA[®] och som genomgår kirurgi eller invasiva procedurer har en förhöjd blödningsrisk. Därför kan behandlingen med PRADAXA[®] tillfälligt behöva avbrytas vid kirurgisk behandling.

Clearance av dabigatran kan ta längre tid hos patienter med njursufficiens. Det måste man ta hänsyn till innan eventuella behandlingar påbörjas.

| | |
|--|--|
| Akut kirurgi eller brådskande procedurer | PRADAXA [®] bör sättas ut tillfälligt. Det finns ett specifikt reverserande läkemedel (PRAXBIND [®] , idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av Pradaxas antikoagulerande effekt krävs. ⁹ Reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt utsätter patienterna för den risk för tromboembolism som är knuten till deras bakomliggande sjukdom. Pradaxabehandling kan återinsättas 24 timmar efter administrering av PRAXBIND [®] (idarucizumab), om patienten är kliniskt stabil och adekvat hemostas har uppnåtts. |
| Mindre brådskande kirurgi/procedurer | PRADAXA [®] bör sättas ut tillfälligt. Det kirurgiska ingreppet/proceduren bör om möjligt skjutas upp till minst 12 timmar efter senaste dosen dabigatran. Om kirurgi av medicinska skäl inte kan senareläggas kan det innebära en ökad blödningsrisk. Risken för blödning i samband med proceduren bör vägas mot hur brådskande det medicinska behovet för proceduren är. |
| Elektiv kirurgi | PRADAXA [®] bör om möjligt sättas ut minst 24 timmar innan kirurgiska ingrepp eller invasiva procedurer. Överväg att sätta ut PRADAXA [®] 2–4 dagar innan kirurgi hos patienter med förhöjd blödningsrisk eller vid större operationer där fullständig hemostas kan behövas. Tabell 2 summerar Riktlinjer för behandlingsavbrott. |

Tabell 2: Riktlinjer för behandlingsavbrott inför invasiva eller kirurgiska ingrepp

| Njurfunktion (CrCL ml/min) | Uppskattad halveringstid (timmar) | PRADAXA [®] bör sättas ut inför elektiv kirurgi | |
|----------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------|
| | | Hög blödningsrisk eller omfattande kirurgi | Normal risk |
| ≥ 80 | ~ 13 | 2 dagar före | 24 timmar före |
| $\geq 50 - < 80$ | ~ 15 | 2–3 dagar före | 1–2 dagar före |
| $\geq 30 - < 50$ | ~ 18 | 4 dagar före | 2–3 dagar före (> 48 timmar) |

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunktion

Risken för spinalt eller epiduralt hematoma kan vara ökad vid traumatisk eller upprepad punktion samt vid förlängd användning av epiduralkateter. Efter att katetern tas bort bör åtminstone 2 timmar förflyta innan den första dosen PRADAXA[®] ges. Tåta observationer av neurologisk funktion och symtom på spinalt eller epiduralt hematoma krävs för dessa patienter.

Koagulationstester och hur de ska tolkas

Behandling med PRADAXA[®] kräver ingen klinisk rutinövervakning^{3,4}.

Vid en misstänkt överdos, i akutfall eller före operation bör man bedöma koagulationsstatus hos patienter som behandlas med PRADAXA[®].

- **INR (International Normalised Ratio)**
INR är inte tillförlitligt för patienter som använder PRADAXA[®] och bör inte utföras.

- **aPTT (Activated Partial Thromboplastin Time)**
aPTT test ger ett ungefärligt mått på graden av anti-koagulation men är inte lämpat för en exakt kvantifiering av antikoagulationseffekten.
- **dTT (Dilute Thrombin Time), TT (Thrombin Time), ECT (Ecarin Clotting Time)**
Det finns en klar korrelation mellan plasmakoncentrationen av dabigatran och graden av antikoagulationseffekt^{1,2}. För kvantitativa mått på plasmakoncentrationer av dabigatran har flera kalibrerade tester baserade på utspädd trombintid (dTT) utvecklats⁵⁻⁸.
En plasmanivå av > 67 ng/ml av dabigatran plasmakoncentration före nästa läkemedelsintag kan vara förenat med en högre blödningsrisk¹. Ett normalt dTT-mått indikerar att dabigatran inte har någon kliniskt relevant antikoagulationseffekt. TT och ECT kan ge användbar information, men testen är inte standardiserade.

Tabell 3: Gränsvärden vid dalvärde (det vill säga precis innan intag av nästa dos) för koagulationstest som kan förknippas med en ökad blödningsrisk.

Observera: att falskt förlängda värden kan förekomma de första 2–3 dagarna efter kirurgi^{2,3}.

| Test (dalvärde) | |
|--|----------------|
| dTT [ng/ml] | > 67 |
| ECT [x-faldig övre gräns för normalvärde] | Inga data* |
| aPTT [x-faldig övre gräns för normalvärde] | > 1,3 |
| INR | Bör ej utföras |

* ECT har inte mätts vid profylax mot VTE efter elektiv total protesoperation i höft eller knäled med dosering 220 mg PRADAXA[®] en gång dagligen.

Tidpunkt: Antikoagulatoriska parametrar påverkas av den tidpunkt då blodprovet togs liksom av när den senaste dosen gavs. Ett blodprov som tagits 2 timmar efter intag av PRADAXA[®] (högsta nivå) kommer att ge ett annat (högre) resultat i alla koagulationstester jämfört med ett blodprov som tagits 20–28 timmar (lägsta nivå) efter intag av samma dos.

Överdoser^{1,2}

Om man misstänker att en överdosering har skett kan man använda koagulationstester för att bedöma blödningsrisken. En för hög grad av antikoagulation kan innebära att man behöver göra ett uppehåll i behandlingen med PRADAXA[®]. Eftersom dabigatran huvudsakligen utsöndras via njurarna är det viktigt att upprätthålla adekvat diures. Eftersom proteinbindningsgraden är låg kan dabigatran dialyseras, men utifrån de kliniska studierna finns begränsad klinisk erfarenhet som visar att denna metod är användbar. Överdoser^{1,2} av PRADAXA[®] kan leda till blödning. Om blödningskomplikationer uppträder måste behandlingen med PRADAXA[®] sättas ut och orsaken till blödningen undersökas (se avsnittet om Hantering av blödningskomplikationer). Allmänna stödåtgärder såsom oralt givet aktivt kol kan övervägas för att minska absorptionen av dabigatran.

Hantering av blödningskomplikationer^{1,2,9}

Det finns ett specifikt reverserande läkemedel (PRAXBIND[®], idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av Pradaxas antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning eller vid akut kirurgi/brådskande procedurer.

Beroende på den kliniska situationen ska lämplig understödande behandling, såsom exempelvis kirurgisk hemostas och volymerättning användas. Man bör även överväga administration av blod, färskfrusen plasma och/eller trombocyt koncentrat (vid förekomst av trombocytopeni eller då långtidsverkande trombocyt funktionshämmande läkemedel har använts).

Behandling med faktorkoncentrat (aktiverat eller icke aktiverat) eller rekombinant faktor VIIa kan beaktas. Kliniska data är dock mycket begränsade.

PRADAXA[®] patientinformationskort och rådgivning

Ett PRADAXA[®] patientinformationskort är inkluderat i PRADAXA[®]-förpackningen. Patienten ska instrueras att alltid bära med sig patientinformationskortet och att det ska uppvisas vid kontakter med sjukvården. Patienten ska informeras om vikten av att följa ordinationen och om vilka symtom eller tecken som tyder på blödning och i vilka fall vård ska uppsökas.

Källförteckning:

1. PRADAXA[®] Produktresumé. Boehringer Ingelheim.
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. HemosL[®] 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.

PRADAXA[®] är ett registrerat varumärke som tillhör Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG och används under licens.

