

# AANBEVELINGEN

voor voorschrijvers van **PRADAXA**<sup>®</sup>  
voor primaire preventie van  
veneuze trombo-embolische  
aandoeningen om het risico op  
bloedingen te verkleinen

Deze aanbevelingen voor voorschrijvers vervangen niet de  
*Samenvatting van de Productkenmerken (IB-tekst)* van Pradaxa.



**Deze aanbevelingen voor voorschrijvers hebben alleen betrekking op het gebruik van Pradaxa voor de indicatie primaire preventie van veneuze trombo-embolie met een éénmaal daagse dosering.**

**Dit document bevat aanbevelingen voor veilig gebruik van Pradaxa (dabigatran etexilaat) om het risico op bloedingen te verkleinen, waaronder:**

- Het risico op bloedingen tijdens gebruik van Pradaxa
- Patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen
- Aanbevolen dosering voor patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen
- Stollingstesten en de interpretatie hiervan
- Advies bij overdoseringen

## **Het risico op bloedingen tijdens gebruik van Pradaxa**

Pradaxa moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een verhoogde kans op bloedingen. Bloedingen kunnen in het gehele lichaam voorkomen. Als een onverklaarde afname in hemoglobine en/of hematocriet optreedt of wanneer de bloeddruk onverklaarbaar daalt, moet onderzocht worden of dit veroorzaakt wordt door een bloeding.

Bij klinisch relevante bloedingen moet de behandeling onderbroken worden.

## **Patiëntenpopulaties met een potentieel risico op bloedingen<sup>1</sup>**

Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico (zie tabel 1) moeten onder nauwlettend medisch toezicht staan (met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie).

**Tabel 1** Factoren die de kans op een bloeding verhogen.

<b>Farmacodynamische en -kinetische factoren</b>	Leeftijd $\geq$ 75 jaar
<b>Factoren die de dabigatran-plasmaspiegels verhogen</b>	Belangrijk: <ul style="list-style-type: none"><li>• Matig verminderde nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min)*</li><li>• Comedicatie met P-gp-remmer*</li></ul> Minder belangrijk: <ul style="list-style-type: none"><li>• Laag lichaamsgewicht (&lt; 50 kg)</li></ul>
<b>Farmacodynamische interacties</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acetylsalicylzuur</li><li>• NSAID</li><li>• Clopidogrel</li></ul>
<b>Aandoeningen/ingrepen met bijzonder risico op bloeding</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen</li><li>• Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes</li><li>• Actieve maag- of darmzweren</li><li>• Recente gastro-intestinale bloeding</li><li>• Recent biopt of groot trauma</li><li>• Recente intracranieële bloeding</li><li>• Operatie aan hersenen, ruggenmerg of oog</li><li>• Bacteriële endocarditis</li><li>• Operatieve of invasieve procedure</li></ul>

\* CrCL: creatinineklaring; P-gp: P-glycoproteïne

### Aanbevolen dosering voor patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen:

- **Ouderen (> 75 jaar):** verlaag de dosering tot 150 mg Pradaxa (eenmaal per dag 2 capsules van 75 mg).
- **Matig verminderde nierfunctie:** verlaag de dosering tot 150 mg Pradaxa (eenmaal per dag 2 capsules van 75 mg).
- **Comedicatie met P-gp-remmer** (amiodaron, kinidine of verapamil): verlaag de dosering tot 150 mg Pradaxa (eenmaal per dag 2 capsules van 75 mg).
- **Matig verminderde nierfunctie én gelijktijdige verapamilbehandeling:** overweeg een verlaging van de dosering tot eenmaal per dag 75 mg Pradaxa.

### Aanbevelingen bij operaties of invasieve procedures

Staak het gebruik van Pradaxa tijdelijk bij een operatie of invasieve procedure. Houd hierbij rekening met de klaring van dabigatran (zie Tabel 2). Bij een acute ingreep moet de ingreep, indien mogelijk, worden uitgesteld tot minimaal 12 uur na de laatste dosis. Is dit niet mogelijk, dan moet het verhoogde bloedingsrisico worden afgewogen tegen de urgentie van de ingreep.

## Stollingstesten en de interpretatie hiervan<sup>2</sup>

Om het bloedingsrisico te bepalen kunnen naast de op dabigatran geijkte Hemoclot<sup>®</sup> trombineremmerbepaling<sup>4</sup> kwalitatieve testen, zoals aPTT, ECT of TT, worden gebruikt. Voor een kwantitatieve meting van de dabigatranplasma spiegels is alleen de op dabigatran geijkte Hemoclot<sup>®</sup> trombineremmerbepaling beschikbaar.

### Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) test

Voor het bepalen van een overmatige antistollingsactiviteit. De aPTT-test is minder gevoelig voor de activiteit van dabigatran bij suprathérapeutische niveaus.<sup>1,2</sup> In de eerste 2-3 dagen na een operatie kunnen valse verlengde metingen worden waargenomen.<sup>2,3</sup>

- Een **aPTT > 45 seconden bij dalconcentratie** (20-24 uur na de voorgaande dosis) wordt in verband gebracht met een verhoogd bloedingsrisico.

**Tabel 2** Aanbevelingen voor het staken van de behandeling bij invasieve of operatieve procedures.

Nierfunctie (CrCL in ml/min)	Geschatte halfwaardetijd	Staak Pradaxa voor electieve operatie	
		Hoog risico op bloeding of grote operatie	Normaal risico
≥ 80	~13 uur	2 dagen ervoor	24 uur ervoor
≥ 50 - < 80	~15 uur	2-3 dagen ervoor	1-2 dagen ervoor
≥ 30 - < 50	~18 uur	4 dagen ervoor	2-3 dagen ervoor (> 48 uur)

### Trombinetijd (TT) bepaling

Gebruik de **geijkte Hemoclot® trombineremmerbepaling** (een TT-bepaling met verdund plasma) om de daadwerkelijke dabigatranspiegel te bepalen.<sup>2</sup>

- Een **dabigatranplasmaspiegel > 67 ng/ml** (Hemoclot ongeveer > 40 seconden) **bij dalconcentratie** (20-24 uur na de voorgaande dosis) is gerelateerd aan een verhoogd bloedingsrisico.
- Een normale TT-bepaling geeft aan dat dabigatran geen klinisch relevant antistollingseffect heeft.

### Ecarinetijd (ECT)

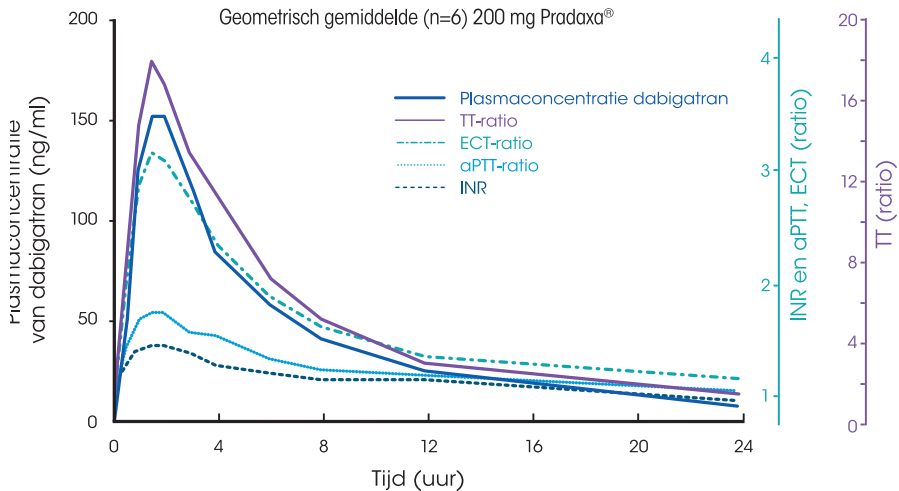
Voor een directe bepaling van de activiteit van directe trombineremmers.

- Een **ongeveer 2 keer verhoogde ECT** in vergelijking met normale niveaus **bij dalconcentratie** (20-24 uur na de voorgaande dosis) is gerelateerd aan een verhoogd bloedingsrisico.

### Protrombinetijd (INR)

Deze test wordt niet aanbevolen.

**Afbeelding 1** Een voorbeeld van de correlatie tussen de stollingsparameters en de klaring van dabigatran bij een dosis van 200 mg.<sup>5</sup>



## Advies bij overdosering<sup>1,2</sup>

Bij overdosering heeft de patiënt een verhoogd bloedingsrisico. Bij vermoeden van overdosering kan een stollingstest helpen om het bloedingsrisico vast te stellen. Op dit moment bestaat er geen antidotum voor dabigatran.

- Bij overmatige antistolling moet de behandeling mogelijk worden stopgezet.
- Bij bloedingscomplicaties moet de behandeling worden stopgezet en de oorzaak van de bloeding worden achterhaald.
- Een adequate urineproductie moet op gang worden gehouden.
- Dabigatran kan worden gedialyseerd.
- Bij bloedingscomplicaties moet een passende standaardbehandeling worden gestart, bv. chirurgische hemostase of aanvulling van het bloedvolume. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van vers volbloed of vers bevroren plasma. Er is experimenteel bewijs dat geactiveerd protrombinecomplex-concentraat, recombinante factor VIIa of concentraten van stollingsfactoren II, IX of X de antistollingsactiviteit van dabigatran kan opheffen.<sup>2</sup>

## Pradaxa Patiënten Informatiekaart

Licht uw patiënten in over bloedingsverschijnselen of symptomen tijdens het gebruik van Pradaxa en geef aan wanneer medische verzorging nodig is. Benadruk tevens het belang van therapietrouw.

Vertel uw patiënten over de Pradaxa Patiënten Informatiekaart. Overhandig a.u.b. een Pradaxa Patiënten Informatiekaart aan uw patiënten en vertel dat zij deze ten allen tijde bij zich dienen te dragen om zorgverleners in te lichten over uw gebruik van Pradaxa.



Verdere informatie kan gevonden worden via:

- Tel. **0800 - 22 55 889** (gratis)  
Medical Information Service  
Boehringer Ingelheim (fabrikant)
- [www.pradaxa.nl](http://www.pradaxa.nl)

### Referenties:

- 1 Pradaxa Samenvatting van de productkenmerken. Boehringer Ingelheim, 2011
- 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 Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Frankrijk). Beschikbaar op: [www.hyphen-biomed.com](http://www.hyphen-biomed.com)
- 5 Stangier J et al., *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292-303





# AANBEVELINGEN

voor voorschrijvers van **PRADAXA**<sup>®</sup>  
voor CVA-preventie bij  
atriumfibrilleren om het risico op  
bloedingen te verkleinen

Deze aanbevelingen voor voorschrijvers vervangen niet de  
*Samenvatting van de Productkenmerken (IB-tekst)* van Pradaxa.



**Deze aanbevelingen voor voorschrijvers hebben alleen betrekking op het gebruik van Pradaxa voor de indicatie CVA-preventie bij atriumfibrilleren met een tweemaal daagse dosering.**

**Dit document bevat aanbevelingen voor veilig gebruik van Pradaxa (dabigatran etexilaat) om het risico op bloedingen te verkleinen, waaronder:**

- Het risico op bloedingen tijdens gebruik van Pradaxa
- Patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen
- Aanbevolen dosering voor patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen
- Stollingstesten en de interpretatie hiervan
- Advies bij overdoseringen

## **Het risico op bloedingen tijdens gebruik van Pradaxa**

Pradaxa moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een verhoogde kans op bloedingen. Bloedingen kunnen in het gehele lichaam voorkomen. Als een onverklaarde afname in hemoglobine en/of hematocriet optreedt of wanneer de bloeddruk onverklaarbaar daalt, moet onderzocht worden of dit veroorzaakt wordt door een bloeding.

**Bij klinisch relevante bloedingen moet de behandeling onderbroken worden.**

## **Patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen<sup>1</sup>**

Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico (zie tabel 1) moeten onder nauwlettend medisch toezicht staan (met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie).

**Tabel 1** Factoren die de kans op een bloeding verhogen.

<b>Farmacodynamische en -kinetische factoren</b>	Leeftijd $\geq$ 75 jaar
<b>Factoren die de dabigatran-plasmaspiegels verhogen</b>	Belangrijk: <ul style="list-style-type: none"><li>• Matig verminderde nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min)*</li><li>• Comedicatie met P-gp-remmer*</li></ul> Minder belangrijk: <ul style="list-style-type: none"><li>• Laag lichaamsgewicht (&lt; 50 kg)</li></ul>
<b>Farmacodynamische interacties</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acetylsalicylzuur</li><li>• NSAID</li><li>• Clopidogrel</li></ul>
<b>Aandoeningen/ingrepen met bijzonder risico op bloeding</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen</li><li>• Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes</li><li>• Actieve maag- of darmzweren</li><li>• Recente gastro-intestinale bloeding</li><li>• Recent biopt of groot trauma</li><li>• Recente intracranieële bloeding</li><li>• Operatie aan hersenen, ruggenmerg of oog</li><li>• Bacteriële endocarditis</li><li>• Operatieve of invasieve procedure</li></ul>

\* CrCL: creatinineklaring; P-gp: P-glycoproteïne

### Aanbevolen dosering voor patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen:

- **Ouderen (> 80 jaar):** verlaag de dosering tot 220 mg Pradaxa (tweemaal per dag 1 capsule van 110 mg).
- **Ouderen (75 tot 80 jaar):** overweeg een verlaging van de dosering tot 220 mg Pradaxa (tweemaal per dag 1 capsule van 110 mg) indien het trombo-embolisch risico laag is en het bleedingsrisico hoog.
- **Comedicatie met P-gp-remmer verapamil:** verlaag de dosering tot 220 mg Pradaxa (tweemaal per dag 1 capsule van 110 mg).
- **Patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux:** overweeg een verlaging van de dosering tot 220 mg (tweemaal per dag 1 capsule van 110 mg).
- **Patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min) én een hoog bleedingsrisico:** overweeg een verlaging van de dosering tot 220 mg (tweemaal per dag 1 capsule van 110 mg).

### Aanbevelingen bij operaties of invasieve procedures

Stak het gebruik van Pradaxa tijdelijk bij een operatie of invasieve procedure. Houd hierbij rekening met de klaring van dabigatran (zie Tabel 2). Bij een acute ingreep moet de ingreep, indien mogelijk, worden uitgesteld tot minimaal 12 uur na de laatste dosis. Is dit niet mogelijk, dan moet het verhoogde bleedingsrisico worden afgewogen tegen de urgentie van de ingreep.

## Stellingstesten en de interpretatie hiervan<sup>2</sup>

Om het bleedingsrisico te bepalen kunnen naast de op dabigatran geijkte Hemoclot<sup>®</sup> trombineremmerbepaling<sup>5</sup> kwalitatieve testen, zoals aPTT, ECT of TT, worden gebruikt. Voor een kwantitatieve meting van de dabigatranplasma-spiegels is alleen de op dabigatran geijkte Hemoclot<sup>®</sup> trombineremmerbepaling beschikbaar.

### Ecarinetijd (ECT)

Voor een directe bepaling van de activiteit van directe trombineremmers.

- Een **ongeveer 3-4 keer verhoogde ECT** in vergelijking met normale niveaus bij dalconcentratie (10-16 uur na de voorgaande dosis) is gerelateerd aan een verhoogd bleedingsrisico.

**Tabel 2** Aanbevelingen voor het staken van de behandeling bij invasieve of operatieve procedures.

Nierfunctie (CrCL in ml/min)	Geschatte halfwaardetijd	Stak Pradaxa voor electieve operatie	
		Hoog risico op bloeding of grote operatie	Normaal risico
≥ 80	~13 uur	2 dagen ervoor	24 uur ervoor
≥ 50 - < 80	~15 uur	2-3 dagen ervoor	1-2 dagen ervoor
≥ 30 - < 50	~18 uur	4 dagen ervoor	2-3 dagen ervoor (> 48 uur)

### Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) test

Voor het bepalen van een overmatige antistollingsactiviteit. De aPTT-test is minder gevoelig voor de activiteit van dabigatran bij suprathapeutische niveaus.<sup>1,2</sup> In de eerste 2-3 dagen na een operatie kunnen valse verlengde metingen worden waargenomen.<sup>2,3</sup>

- Een **aPTT > 80 seconden bij dalconcentratie** (10-16 uur na de voorgaande dosis) wordt in verband gebracht met een verhoogd bloedingsrisico.<sup>2,4</sup>

### Trombinetijd (TT) bepaling

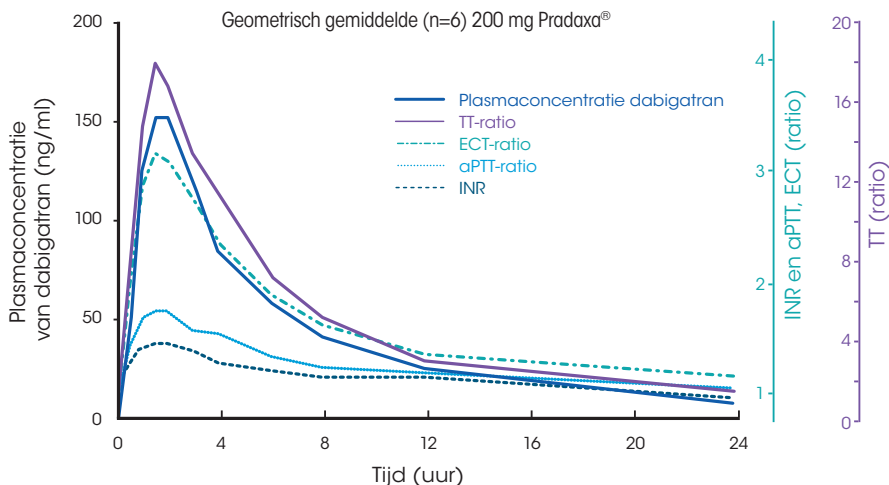
Gebruik de **geijkte Hemoclot® trombineremmerbepaling** (een TT-bepaling met verdund plasma) om de daadwerkelijke dabigatranspiegel te bepalen.<sup>2</sup>

- Een **dabigatranplasmaspiegel > 200 ng/ml** (Hemoclot ongeveer > 65 seconden) **bij dalconcentratie** (10-16 uur na de voorgaande dosis) is gerelateerd aan een verhoogd bloedingsrisico.
- Een normale TT-bepaling geeft aan dat dabigatran geen klinisch relevant antistollingseffect heeft.

### Protrombinetijd (INR)

Deze test wordt niet aanbevolen.

**Afbeelding 1** Een voorbeeld van de correlatie tussen de stollingsparameters en de klaring van dabigatran bij een dosis van 200 mg.<sup>6</sup>



## Advies bij overdosering<sup>1,2</sup>

Bij overdosering heeft de patiënt een verhoogd bloedingsrisico. Bij vermoeden van overdosering kan een stollingstest helpen om het bloedingsrisico vast te stellen. Op dit moment bestaat er geen antidotum voor dabigatran.

- Bij overmatige antistolling moet de behandeling mogelijk worden stopgezet.
- Bij bloedingscomplicaties moet de behandeling worden stopgezet en de oorzaak van de bloeding worden achterhaald.
- Een adequate urineproductie moet op gang worden gehouden.
- Dabigatran kan worden gedialyseerd.
- Bij bloedingscomplicaties moet een passende standaardbehandeling worden gestart, bv. chirurgische hemostase of aanvulling van het bloedvolume. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van vers volbloed of vers bevroren plasma. Er is experimenteel bewijs dat geactiveerd protrombinecomplex-concentraat, recombinante factor VIIa of concentraten van stollingsfactoren II, IX of X de antistollingsactiviteit van dabigatran kan opheffen.<sup>2</sup>

## Pradaxa Patiënten Informatiekaart

Licht uw patiënten in over bloedingsverschijnselen of symptomen tijdens het gebruik van Pradaxa en geef aan wanneer medische verzorging nodig is. Benadruk tevens het belang van therapietrouw.

Vertel uw patiënten over de Pradaxa Patiënten Informatiekaart. Overhandig a.u.b. een Pradaxa Patiënten Informatiekaart aan uw patiënten en vertel dat zij deze ten allen tijde bij zich dienen te dragen om zorgverleners in te lichten over uw gebruik van Pradaxa.



Verdere informatie kan gevonden worden via:

- Tel. **0800 - 22 55 889** (gratis)  
Medical Information Service  
Boehringer Ingelheim (fabrikant)
- [www.pradaxa.nl](http://www.pradaxa.nl)

### Referenties:

- 1 Pradaxa Samenvatting van de productkenmerken. Boehringer Ingelheim, 2011
- 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 Canadian Product monograph. Boehringer Ingelheim, 2010
- 5 Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Frankrijk). Beschikbaar op: [www.hyphen-biomed.com](http://www.hyphen-biomed.com)
- 6 Stangier J et al., *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292-303

